

**Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitäts-
klinikums Rostock**

Klinikdirektor: Professor Dr. med. Bernd Joachim Krause

**¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE-Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie bei Patienten
mit neuroendokrinen Neoplasien und die individualisierte, semi-automati-
sche Dosimetrie – eine retrospektive Analyse**

**Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock**

**Vorgelegt von
Anastassia Löser
(geb. Smagarynska in Temrjuk)
aus Niestetal**

Rostock, 2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil C. Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Joachim Krause
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Winfried Brenner

Datum der Verteidigung: 28.09.2016

Datum der Abgabe: 07.03.2016 II

« On ne voit bien qu'avec le cœur. L'essentiel est invisible pour les yeux. »

(Antoine de Saint-Exupéry)

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	VII
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis	XIII
Formelverzeichnis	XV
Physikalisches Größen- und Einheitsverzeichnis	XV
 1 Einleitung.....	 1
1.1 Einteilung der NEN	2
1.1.1 Einteilung nach der Ätiologie	2
1.1.2 Einteilung nach der Somatostatin-Rezeptor (SSTR)-Expression	3
1.1.3 Zytopathologische Einteilung	3
1.1.4 Einteilung nach der Funktionalität der NEN.....	4
1.1.5 Einteilung nach dem Differenzierungsgrad und dem biologischem Verhalten	4
1.1.6 Einteilungen nach der anatomischen Lokalisation des Primärtumors	5
1.2 Klinische Präsentation und Prognose verschiedener NEN.....	6
1.2.1 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN)	6
1.2.2 Neuroendokrine Neoplasien des respiratorischen Systems	7
1.2.3 Neurale neuroendokrine Neoplasien: Phäochromozytome/Paragangliome.....	7
1.2.4 Neurale endokrine Neoplasien: Neuroblastom/Ganglioneuroblastom	8
1.2.5 Medulläres Schilddrüsen-Karzinom	9
1.2.6 Neuroendokrines Merkelzell-Karzinom (MCC) der Haut.....	9
1.3 Behandlungsmethoden.....	9
1.3.1 Chirurgischer Ansatz.....	9
1.3.2 Medikamentöse Ansätze	10
1.3.3 Transarterielle Chemoembolisation (TACE).....	14
1.3.4 Perkutane Ethanolinjektion (PEI)	14
1.3.5 Kryotherapie	15
1.3.6 Radiofrequenzablation (RFA).....	15
1.3.7 Nuklearmedizinische Therapien	15
1.4 Fragestellungen.....	22

2 Patienten und Methoden.....	23
2.1 Patienten	23
2.1.1 Patientenkollektiv	23
2.1.2 Auswahlkriterien für die ¹⁷⁷ Lutetium-DOTATATE-Therapie	27
2.1.3 Stationäre Aufnahme.....	29
2.1.4 Nachuntersuchungen.....	30
2.2 Methoden	31
2.2.1 Radiopharmazeutika.....	31
2.2.2 Dosimetrische Analyse	31
2.2.3 Statistische Berechnungen	39
 3 Ergebnisse	 40
3.1 Dosimetrie	40
3.1.1 Kinetik von ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (Uptake)	40
3.1.2 Dosimetrische Ergebnisse	40
3.2 Klinische Nachbeobachtungszeit.....	42
3.3 Therapieansprechen	43
3.3.1 Klinisches (SUV-basiertes) Therapieansprechen.....	43
3.3.2 Biochemisches Therapieansprechen	43
3.4 Nebenwirkungen der ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE-Therapie	46
3.4.1 Hämatotoxizität.....	46
3.4.2 Nephrotoxizität	50
3.5 Evaluationen des Gesamtüberlebens nach der ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE-Therapie.....	51
3.5.1 Gesamtüberleben.....	51
3.5.2 Univariate Analysen zum Überleben	52
3.5.3 Multivariate Analyse zum Überleben	64
 4 Diskussion	 65
4.1 Dosimetrie	65
4.1.1 Datenakquisition	65
4.1.2 Quantifizierung der Aktivität aus der planaren Bildgebung.....	67
4.1.3 Dosimetrische Messungen.....	69
4.1.4 Dosimetrie-Software	69
4.1.5 Kinetik.....	70
4.1.6 Absorbierte Dosis.....	71

4.2 Therapieansprechen	75
4.2.1 Klinisches (SUV-basiertes) Therapieansprechen.....	75
4.2.2 Biochemisches Therapieansprechen	75
4.3 Nebenwirkungen der ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE-Therapie	76
4.3.1 Hämatotoxizität.....	76
4.3.2. Nephrotoxizität	77
4.4 Überlebensanalysen	79
4.5 Limitationen des Studiendesigns	81
4.5.1 Allgemeines	81
4.5.2 Klinische Nachbeobachtungszeit	83
 5 Zusammenfassung.....	 84
 Literaturverzeichnis.....	 86
Anhang	116
I Tabellarische Darstellung der Ergebnisse	116
II Darstellung der Kinetik von ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (Uptake)	120
III Überlebensanalysen	121
Danksagungen.....	127

Abkürzungsverzeichnis

% IA	<u>Prozent</u> der <u>Injizierten</u> <u>Aktivität</u>
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	<u>¹⁷⁷Lutetium-DOTA-[Tyr³]Octreotate</u>
5-FU	<u>5-Fluoruracil</u>
⁶⁸ Ga-DOTATOC	<u>⁶⁸Gallium-DOTA-[Tyr³]Octreotide</u>
⁹⁰ Y-DOTATOC	<u>⁹⁰Yttrium-DOTA-D-[Phe]-[Tyr³]Octreotide</u>
ADH	<u>Antidiuretisches</u> <u>Hormon</u>
AJCC	<i>engl.</i> <u>American</u> <u>Joint</u> <u>Committee</u> on <u>Cancer</u>
ALAT	<u>Alanin-Aminotransferase</u>
ANT	<u>Anterior</u>
AP	<u>Alkalische</u> <u>Phosphatase</u>
ASAT	<u>Aspartat-Aminotransferase</u>
Bcl-2	<i>engl.</i> <u>B-cell</u> <u>lymphoma</u> <u>2</u>
BED	<u>Biologisch</u> <u>Effektive</u> <u>Dosis</u>
BMI	<i>engl.</i> <u>Body-Mass-Index</u>
Ca	<u>Carcinom/Karzinom</u>
CCT	<u>Craniale</u> <u>Computer-Tomografie</u>
CDR	<i>engl.</i> <u>Collimator</u> <u>Detector</u> <u>Response</u>
CgA	<u>Chromogranin</u> <u>A</u>
Ch / CTx	<u>Chemotherapie</u>
CTC	<i>engl.</i> <u>Common</u> <u>Toxicity</u> <u>Criteria</u>
CUP	<i>engl.</i> <u>Cancer</u> of <u>Unknown</u> <u>Primary</u>
CV	<i>engl.</i> <u>Conjugate</u> <u>View</u>
DSA	<u>Digitale</u> <u>Substraktionsangiografie</u>
DTIC	<i>engl.</i> <u>Dimethyl</u> <u>Triazeno</u> <u>Imidazole</u> <u>Carboxamide</u> (Dacarbazin)
DTPA	<i>engl.</i> <u>Diethylene</u> <u>Triamine</u> <u>Pentaacetic</u> <u>Acid</u>
EANM	<i>engl.</i> <u>European</u> <u>Association</u> of <u>Nuclear</u> <u>Medicine</u>
EDTA	<i>engl.</i> <u>Ethylene</u> <u>Diamine</u> <u>Tetraacetic</u> <u>Acid</u>
EKG	<u>Elektrokardiogramm</u>
ENETS	<i>engl.</i> <u>European</u> <u>Neuroendocrine</u> <u>Tumor</u> <u>Society</u>
EUD	<i>engl.</i> <u>Equivalent</u> <u>Uniform</u> <u>Dose</u>

FDA	<i>engl.</i> <u>F</u> ood and <u>D</u> rug <u>A</u> dministration
FMTc	<i>engl.</i> <u>F</u> amilial <u>M</u> edullary <u>T</u> hyroid <u>C</u> arcinoma only
FOV	<i>engl.</i> <u>F</u> ield <u>O</u> f <u>V</u> iew
GEP	<u>G</u> astro <u>e</u> nteropankreatisch
GMP	<i>engl.</i> <u>G</u> ood <u>M</u> anufacturing <u>P</u> ractice
Hb	<u>H</u> ämoglob <u>i</u> n
HIV	<i>engl.</i> <u>H</u> uman <u>I</u> mmunodeficiency <u>V</u> irus
HWZ	<u>H</u> alb <u>w</u> erts <u>z</u> eit
HYNIC	<u>H</u> ydrazinon <u>i</u> cotinamid
i. m.	<u>I</u> ntra <u>m</u> uskulär
i. v.	<u>I</u> ntra <u>v</u> enös
IC ₅₀	<u>I</u> nhibitorische Konstante (<i>engl.</i> <u>C</u> onstant)
IFA	<u>α</u> - <u>I</u> nter <u>f</u> eron
INR	<i>engl.</i> <u>I</u> nternational <u>N</u> ormalized <u>R</u> atio
JAK	<i>engl.</i> <u>J</u> anus <u>A</u> ctivated <u>K</u> inase
JÜR	<u>J</u> ahresüberlebens <u>r</u> ate
Ki67-Index	<u>K</u> iel67- <u>I</u> nd <u>e</u> x
KNUK	<u>K</u> linik und Poliklinik für <u>N</u> uklearmedizin
LCNEC	<i>engl.</i> <u>L</u> arge <u>C</u> ell <u>N</u> euroendocrine <u>C</u> arcinoma
LDH	<u>L</u> aktat- <u>D</u> e <u>h</u> ydrogenase
LK	<u>L</u> ymph <u>k</u> noten
LS	<i>engl.</i> <u>L</u> ower <u>S</u> catter (untere Streustrahlung)
LTx	<u>L</u> eber <u>t</u> ransplantation
M	<u>M</u> ännlich
MAG ₃	<u>M</u> erapto- <u>A</u> cetyltri <u>g</u> lycerin
MCC	<i>engl.</i> <u>M</u> erkel <u>C</u> ell <u>C</u> arcinoma (neuroendokrines Merkelzell-Karzinom der Haut)
MCV(B)	<i>engl.</i> <u>M</u> ean <u>C</u> orpuscular <u>V</u> olume (Erythrozy- tenvolumen)
MDRD	<i>engl.</i> <u>M</u> odification of <u>D</u> iet in <u>R</u> enal <u>D</u> isease
MEN	<u>M</u> ultiple <u>E</u> ndocrine <u>N</u> eoplasie
MIBG	<u>M</u> etaiodobenzylguanidin
MIRD	<i>engl.</i> <u>M</u> edical <u>I</u> nternal <u>R</u> adiation <u>D</u> ose

MTC	<i>engl.</i> <u>M</u> edullary <u>T</u> hyroid <u>C</u> ancer (Medulläres Schilddrüsen-Karzinom)
mTOR	<i>engl.</i> <u>M</u> ammalian <u>T</u> arget <u>O</u> f <u>R</u> apamycin
N.B.	<u>N</u> icht <u>b</u> ekannt
NEN	<u>N</u> euro <u>e</u> ndokrine <u>N</u> eoplasie(n)
NET	<u>N</u> euro <u>e</u> ndokriner <u>T</u> umor
NIH	<i>engl.</i> <u>N</u> ational <u>I</u> nstitutes of <u>H</u> ealth
NK	<i>engl.</i> <u>N</u> atural <u>K</u> iller
NKF	<i>engl.</i> <u>N</u> ational <u>K</u> idney <u>F</u> oundation
Oct	<u>O</u> ctreotid
OP	<u>O</u> peration
p. i.	<i>lat.</i> <u>P</u> ost <u>i</u> njectionem/ <u>i</u> nfusionem/ <u>i</u> nhalationem
PD	<i>engl.</i> <u>P</u> rogressive <u>D</u> isease (progrediente Erkrankung)
PEI	<u>P</u> erkutane <u>E</u> thanol <u>i</u> njektion
PET	<u>P</u> ositronen- <u>E</u> missions- <u>T</u> omografie
PK	<u>P</u> eritoneal <u>k</u> arzinose
POST	<u>P</u> osterior
PPI	<u>P</u> rotonenpumpen <u>i</u> nhibitor(en)
PRRT	<u>P</u> eptid- <u>R</u> adio- <u>R</u> ezeptor- <u>T</u> herapie (auch: <u>P</u> eptid- <u>R</u> ezeptor- <u>R</u> adionuklid- <u>T</u> herapie)
PTT	<i>engl.</i> <u>P</u> artial <u>T</u> hromboplastin <u>T</u> ime (Partielle Thromboplastinzeit)
RD	<i>engl.</i> <u>R</u> egressive <u>D</u> isease (regrediente Erkrankung)
RFA	<u>R</u> adiofrequenzablation
ROC	<i>engl.</i> <u>R</u> eciever <u>O</u> perating <u>C</u> haracteristics
ROI	<i>engl.</i> <u>R</u> egion <u>O</u> f <u>I</u> nterest
RTx	<u>R</u> adio <u>t</u> herapie
s. c.	<u>S</u> ubkutan (- <u>c</u> utan)
SCLC	<i>engl.</i> <u>S</u> mall <u>C</u> ell <u>L</u> ung <u>C</u> ancer
sCR	<u>S</u> erum- <u>C</u> reatininwert

SD	<i>engl.</i> <u>S</u> tandard <u>D</u> eviation (Standardabweichung) oder <u>S</u> table <u>D</u> isease (konstante Erkrankung; weder regredient noch progredient)
SDH	<u>S</u> uccinat- <u>D</u> e <u>h</u> ydrogenase
SIADH	<u>S</u> yndrom der <u>I</u> nadäquaten <u>ADH</u> (<u>A</u> ntidiuretisches <u>H</u> ormon)-Sekretion
SIRT	<u>S</u> elektive <u>I</u> nterne <u>R</u> adio <u>t</u> herapie
SPECT	<i>engl.</i> <u>S</u> ingle <u>P</u> hoton <u>E</u> mission <u>C</u> omputed <u>T</u> omog- raphy
SST(R)	<u>S</u> omatostat <u>i</u> n(- <u>R</u> ezeptor)
STAT	<i>engl.</i> <u>S</u> ignal <u>T</u> ransducer and <u>A</u> ctivator of <u>T</u> ran- scription
SUV	<i>engl.</i> <u>S</u> tandardized <u>U</u> ptake <u>V</u> alue
SWOG	<i>engl.</i> <u>S</u> outh <u>w</u> est <u>O</u> ncology <u>G</u> roup (Kriterien zur Beurteilung des Tumoransprechens)
TACE	<u>T</u> ransarterielle <u>C</u> hemoembolisation
TD	<u>T</u> oleranz <u>d</u> osis
TEW	<i>engl.</i> <u>T</u> riple- <u>E</u> nergie- <u>W</u> indow
TF	<u>T</u> ransmissionsfaktor
TNM	<u>T</u> umor(-größe); <i>engl.</i> <u>N</u> odes (Lymphknoten); <u>M</u> e- tastasen
UICC	<i>franz.</i> <u>U</u> nion <u>I</u> nternationale <u>C</u> ontre le <u>C</u> ancer
UKR	<u>U</u> niversitäts <u>k</u> linikum <u>R</u> ostock
ULN	<i>engl.</i> <u>U</u> pper <u>L</u> imits of <u>N</u> ormal
US	<i>engl.</i> <u>U</u> pper <u>S</u> catter (obere Streustrahlung)
vs.	<i>lat.</i> <u>v</u> ersus
W	<u>W</u> eiblich
WB	<i>engl.</i> <u>W</u> hole <u>b</u> ody (Ganzkörper)
WBC	<i>engl.</i> <u>W</u> hite <u>B</u> lood <u>C</u> ells (Leukozyten)
WHO	<i>engl.</i> <u>W</u> orld <u>H</u> ealth <u>O</u> rganization
γ-GT	<u>G</u> amma- <u>G</u> lutamyl <u>t</u> ransferase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	– Strukturelle Unterschiede zwischen DOTA-TATE und DOTA-TOC	19
Abbildung 2	– Die Conjugate-View-Methode in der planaren Bildgebung	32
Abbildung 3	– NEMA-Phantom 2007/IEC 2008 im SPECT/CT Symbia T6 (Fa. Siemens) in der Universitätsmedizin Rostock	36
Abbildung 4	– Anteriore und posteriore Ganzkörper- und SPECT/CT-Aufnahmen des NEMA-Phantoms 2007/IEC 2008	36
Abbildung 5	– Exemplarische Dosisbestimmung bei einer 69-jährigen, weiblichen Patientin mit multiplen Lebermetastasen	38
Abbildung 6	– Vergleich der spezifischen und absoluten Organ- und Tumordosen	41
Abbildung 7	– Die absorbierten Tumordosen in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation ...	42
Abbildung 8	– Verläufe der CgA-Werte von elf behandelten Patienten	45
Abbildung 9	– Verläufe der Serotonin-Werte von 14 behandelten Patienten	45
Abbildung 10	– Hämoglobin-, Thrombozyten- und Leukozytenwerte im prä- und posttherapeutischen Vergleich	47
Abbildung 11	– Relative Häufigkeiten pathologischer Blutbildveränderungen im prä- und posttherapeutischen Vergleich	48
Abbildung 12	– Halblogarithmische Darstellung der Hb-, Leukozyten- und Thrombozytenwerte in Abhängigkeit von kumulativen Aktivität an ^{177}Lu -DOTATATE	49
Abbildung 13	– Assoziation der kumulativen applizierten Aktivität an ^{177}Lu -DOTATATE mit dem Auftreten hämatologischer Nebenwirkungen (Einteilung in die CTC-Grade)	50
Abbildung 14	– Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Niereninsuffizienzstadien im prä- und posttherapeutischen Vergleich	51
Abbildung 15	– Gesamtüberlebensanalyse nach Kaplan-Meier	52
Abbildung 16	– Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Tumoransprechen nach Kaplan-Meier	53

Abbildung 17 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Ki67-Proliferationsindex	58
Abbildung 18 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von den absorbierten Organdosen	62
Abbildung 19 – Kaplan-Meier-Überlebensanalysen in Abhängigkeit von der absorbierten Tumordosis	63

Abbildungen im Anhang

Abbildung A1 – Kinetischer Aktivitätsabfall für ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE in Abhängigkeit von der Zeit p. i.	120
Abbildung A2 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Patientenalter .	121
Abbildung A3 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht	121
Abbildung A4 – Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Anzahl der Vorbehandlungen	122
Abbildung A5 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Art der Vorbehandlungen	122
Abbildung A6 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index	123
Abbildung A7 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index	123
Abbildung A8 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der T-Kategorie (TNM-Klassifikation)	124
Abbildung A9 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der N-Kategorie (TNM-Klassifikation)	124
Abbildung A10 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius	125
Abbildung A11 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Anzahl der von Metastasen betroffenen Organsysteme	125
Abbildung A12 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen	126

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	– Merkmale der familiären neuroendokrinen Tumorsyndrome	2
Tabelle 2	– Übersicht über die zytopathologische Klassifikation neuroendokriner Neoplasien	3
Tabelle 3	– Die Einteilung der NEN nach ihrem Differenzierungsgrad und biologischen Verhalten	4
Tabelle 4	– Kombinationsmöglichkeiten und Affinitätsprofile in der PRRT	17
Tabelle 5	– Überblick über die Strahlenarten	21
Tabelle 6	– Patientencharakteristika (Stand: 04.10.2013)	23
Tabelle 7	– Patientencharakteristika (Fortsetzung I)	24
Tabelle 8	– Patientencharakteristika (Fortsetzung II)	26
Tabelle 9	– Klinische Voraussetzungen für die Therapie mit ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	27
Tabelle 10	– Flussraten der nephroprotektiven Aminosäureinfusionslösungen	30
Tabelle 11	– Fenstereinstellungen des SPECT/CTs Symbia T6 der Fa. Siemens	33
Tabelle 12	– Verwendete Fenstereinstellungen beim Phantomexperiment	36
Tabelle 13	– Übersicht über die % IA der Organ- und Tumorläsionen	40
Tabelle 14	– Übersicht über die biologischen und effektiven Halbwertszeiten	40
Tabelle 15	– Übersicht über die Organ- und Tumordosen	41
Tabelle 16	– Übersicht über die Nachbeobachtungszeiten	42
Tabelle 17	– Paarweiser Test auf Signifikanz (Therapieansprechen)	53
Tabelle 18	– Übersicht über die Anzahl der durchgeführten Vorbehandlungen und die Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv	54
Tabelle 19	– Paarweiser Test auf Signifikanz (Anzahl der Vorbehandlungen)	55
Tabelle 20	– Übersicht zu den Arten der Vorbehandlungen und die Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv	55
Tabelle 21	– Paarweiser Test auf Signifikanz (Arten der Vorbehandlungen)	56
Tabelle 22	– Paarweiser Test auf Signifikanz (T-Stadium der TNM-Klassifikation)	57

Tabelle 23 – Übersicht über den Lymphknotenstatus (N-Status) und die Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv	57
Tabelle 24 – Paarweiser Test auf Signifikanz (N-Stadium der TNM-Klassifikation)	58
Tabelle 25 – Paarweiser Test auf Signifikanz (Primarius der neuroendokrinen Neoplasie)	59
Tabelle 26 – Paarweiser Test auf Signifikanz (Anzahl der betroffenen Organsysteme)	60
Tabelle 27 – Paarweiser Test auf Signifikanz (Lokalisation der Metastasen)	60
Tabelle 28 – Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der absorbierten Organ- und Tumordosen und über die paarweisen Signifikanztests	63
Tabelle 29 – Multivariate Cox-Regressionsanalyse	64
Tabelle 30 – Vergleich der verwendeten Radionuklide, der Zeitpunkte zur Datenakquisition sowie der Interpolationsmethode	66
Tabelle 31 – Vergleich der Quantifizierungsmethode	68
Tabelle 32 – Vergleich der absorbierten Organ- und Tumordosis	72
Tabelle 33 – Vergleich des Therapieansprechens	75
Tabelle 34 – Vergleich der Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate und des Serumkreatinins	78
Tabelle 35 – Vergleich der Größe des untersuchten Patientenkollektivs innerhalb mehrerer Arbeitsgruppen	82
Tabelle 36 – Vergleich der Nachbeobachtungszeiten.....	83

Tabellen im Anhang

Tabelle A1 – Detaillierte Ergebnisse zu den Organ- und Tumordosen von 49 ausgewerten Therapiezyklen mit ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	116
Tabelle A2 – Niereninsuffizienzstadien in prä- und posttherapeutischen Vergleich.....	118

Formelverzeichnis

Formel 1 – Berechnung der Flussrate der kolloidalen Infusionslösung über 10 min	30
Formel 2 – Berechnung der Flussrate der kolloidalen Infusionslösung über 4 Stunden.....	30
Formel 3 – Berechnung der korrigierten Zerfälle/Counts	32
Formel 4 – Berechnung des Transmissionsfaktors (TF)	33
Formel 5 – Berechnung der mittleren absorbierten Zieldosis	33
Formel 6 – Berechnung der Verweilzeit (residence time)	34
Formel 7 – Berechnung der mittleren absorbierten Zieldosis (Kombination der Formeln (5) und (6))	34
Formel 8 – Berechnung der effektiven Halbwertszeit ($t_{1/2 \text{ eff.}}$)	35

Physikalisches Größen- und Einheitsverzeichnis

%	Prozent, Einheit, <i>lat.</i> per centum
μ-	Mikro- (10^{-6})
A	Aktivität
As (auch C)	Ampère * sec oder Coulomb, Einheit für elektrische Ladung Q (nach Erstbeschreiber Charles Augustin de Coulomb)
Bq	Becquerel, Einheit für Aktivität A (nach Erstbeschreiber Antoine Henri Becquerel)
Ci	Curie, Einheit für Aktivität A (nach Erstbeschreiberin Marie Curie)
D	Energiedosis
d-	Dezi- (10^{-1})
E	Energie
eV	Elektronenvolt, Einheit für Energie E
f-	Femto- (10^{-15})
g	Gramm, Einheit für Masse m
G-	Giga- (10^9)
Gy	Gray, Einheit für Energiedosis D (nach Erstbeschreiber Louis Harold Gray)
h	Stunde(n), <i>lat.</i> hora, <i>engl.</i> hour(s), Einheit für Zeit t

Hz	Hertz, Einheit für Frequenz f (nach Erstbeschreiber Heinrich Hertz)
J	Joule, Einheit für Energie, Arbeit oder Wärmeenergie (nach dem Erstbeschreiber James Prescott Joule)
k-	Kilo- (10^3)
l	Liter, Einheit für Volumen V
m	Meter, Einheit für Länge
M	Molare Masse
m-	Mili- (10^{-3})
M-	Mega- (10^6)
min	Minute(n), <i>lat.</i> pars minuta prima, Einheit für Zeit t
mol	Mol, Einheit für Stoffmenge n
n	Stoffmenge (hier: Anzahl)
n-	Nano- (10^{-9})
rad	<i>engl.</i> radiation absorbed dose, Einheit für Energiedosis D
s(ec)	Sekunde(n), <i>lat.</i> pars minute secunda, Einheit für Zeit t
Sv	Sievert, Einheit für Äquivalentdosis H (nach Erstbeschreiber Rolf Sievert)
t	Zeit, <i>engl.</i> time
V	Volt, Einheit für elektrische Spannung U (nach Erstbeschreiber Alessandro Volta)
V (hier: vol.)	Volumen

1 Einleitung

Die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) stellt eine palliative Therapiemöglichkeit für Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien (NEN) dar. Während in anderen Fachgebieten (v. a. in der Strahlentherapie) Patienten-individualisierte Therapieschemata fester Bestandteil des klinischen Alltags sind, kommen bei der nuklearmedizinischen PRRT lediglich Standardschemata zum Einsatz. Der Trend zur individualisierten Medizin macht jedoch auch hier eine patientenspezifische Dosimetrie wünschenswert: Hierbei besteht das Ziel darin, dem Tumor eine maximale Dosis zukommen zu lassen und gleichzeitig umliegendes Gewebe und Risikoorgane (wie z. B. die Nieren) vor unnötiger Strahlenbelastung zu schützen. Weitere Therapiezyklen können dadurch gezielter geplant und das Risiko für mögliche Strahlenschäden entsprechend minimiert werden. Die Dosimetrie hat sich bisher als komplex und zeitaufwändig erwiesen, sodass neuartige Software-Tools helfen sollen, sie in die tägliche klinische Praxis zu integrieren.

Die Entität der neuroendokrinen Neoplasien (NEN), früher als neuroendokrine Tumoren (NET) bezeichnet, ist mit einem Anteil von 0,1 % an allen Neoplasien per se als selten anzusehen ¹. Gleichzeitig zeichnen sich NEN durch ein meist langsames Wachstum aus (vor allem G1-Tumoren) ² und exprimieren in bis zu 80 % Somatostatinrezeptoren (SSTR) ³, was bei der PRRT ausgenutzt wird. Die Sekretion biochemischer Stoffe, wie Chromogranin A (CgA) ⁴, Serotonin ⁵ und/oder Synaptophysin ⁶ erlaubt ihre Verwendung als so genannte „Tumormarker“.

Bei den NEN handelt sich um eine heterogene Gruppe von Tumoren, deren Terminologie und Einteilung sich immer noch als schwierig erweisen. In der Vergangenheit gab es diverse Bemühungen, eine einheitliche Nomenklatur festzulegen: So schrieben Klimstra et al. ⁷, dass der Begriff „Neoplasie“ durchaus zutreffender im Kontext von entarteten Zellen sei, da „Tumor“ lediglich eine Masse von Zellen meine. Ebenso berichteten die Autoren von einer Problematik im Umgang mit den Termen „neuroendokrin“ und „endokrin“. In der vorliegenden Promotionsarbeit werden diese Bezeichnungen synonym verwendet.

Obwohl die aufgeführten Einteilungen eine Annäherung an die Thematik der NEN bieten, existiert aktuell kein übergreifendes System, das die Nomenklatur als auch Grading und Staging allgemeingültig für alle Tumorlokalisationen regelt. Vielmehr finden in den meisten Klassifikationssystemen die Proliferationsrate sowie das Ausmaß der lokalen Tumorausbreitung Verwendung ⁷.

1.1 Einteilung der NEN

1.1.1 Einteilung nach der Ätiologie

Wie viele andere Erkrankungen können auch NEN entweder sporadisch oder im Rahmen familiärer Tumorsyndrome auftreten. Zum letzteren Fall zählen die Multiple Endokrine Neoplasie (MEN) Typ 1 und 2, das Von-Hippel-Lindau-Syndrom sowie die Neurofibromatose Typ 1 (von Recklinghausen) (s. Tabelle 1) ^{8,9}.

Tabelle 1 – Merkmale der familiären neuroendokrinen Tumorsyndrome

Tumorsyndrom	Vererbung	Phänotyp
MEN-1-Syndrom	Autosomal-dominant; Mutation/Verlust des Menin-Gens (Tumorsuppressor auf Chromosom 11q13) ¹⁰	Hyperparathyreoidismus mit benignen/malignen Tumoren von Pankreas und Hypophyse ¹¹ ; vereinzelt Tumoren der Nebennieren ¹² ; Lipome, Angiofibrome und Kollagenome ¹³
MEN-2-Syndrom Typ A ¹⁴	Mutation im RET-Protoonkogen (Chromosom 10q11.2) ⁹	Medulläres Schilddrüsen-Ca; Phäochromozytom; endolymphatische Tumoren; kutaner Lichen amyloidosis; FMTC
Typ B ¹⁴		Medulläres Schilddrüsen-Ca; Phäochromozytom; multiple Neuroroma; marfanoider Habitus
Von-Hippel-Lindau-Erkrankung ^{9,14}	Autosomal-dominant	Cerebello-retinale Hämangioblastomatose; Phäochromozytome; Neoplasien von Pankreas, Nieren, Epididymis sowie Nieren- und Leberzysten
Neurofibromatose Typ 1 (von Recklinghausen) ^{9,14}	Autosomal-dominant	Café-au-Lait-Flecken; Neurofibrome; axilläres „Freckling“

Tabelle 1 – Merkmale der familiären neuroendokrinen Tumorsyndrome ⁸⁻¹⁴. Die tabellarisch aufgeführte Deletion/Mutation des Menin-Gens tritt laut Rindi et al. ¹⁵ nicht nur beim familiären MEN-1-Syndrom auf, sondern kann auch in einigen Fällen einer sporadisch auftretenden pankreatischen NEN in Erscheinung treten. Die genannten Merkmale stellen Beispiele dar und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit (FMTC = Familial Medullary Thyroid Carcinoma only).

1.1.2 Einteilung nach der Somatostatin-Rezeptor (SSTR)-Expression

Prinzipiell ist die Einteilung in NEN, die SSTR exprimieren und jene ohne SSTR-Expression möglich. Bis zu 80 % aller NEN exprimieren diesen Rezeptortypus ³. Insgesamt konnten fünf Subtypen humaner SSTR (SSTR 1-5) identifiziert werden ^{16–20}. In den meisten Neoplasien werden vor allem die SSTR 2a und 5 nachgewiesen ². Die ⁶⁸Gallium-DOTA-TOC/-NOC/-TATE-Positronen-Emissions-Tomografie (PET) hat zur Detektion von SSTR die SSTR-Szintigrafie mit ¹¹¹In-DTPA-Octreotid weitestgehend abgelöst. Im Falle eines positiven SSTR-Status steht bei fortgeschrittenen, disseminierten NEN als zusätzliche palliative Therapieoption die PRRT (s. S. 16) zur Verfügung. Die SST-Analoga DOTA-TATE und DOTA-TOC werden hierfür am häufigsten verwendet und zeigen eine besonders hohe Affinität zum SSTR 2 ^{2,21}.

1.1.3 Zytopathologische Einteilung

Die allgemeine zytopathologische Einteilung teilt NEN unabhängig von ihrer Lokalisation in epitheliale (NEN verschiedener Lokalisationen) sowie in neurale Formen (Neuroblastome, Phäochromozytome, Paragangliome) ein (s. Tabelle 2). Dank immunohistochemischer Methoden und entsprechender Tumormarker kann heutzutage die Diagnose einer NEN verfeinert und der entsprechende Tumor besser charakterisiert werden. Diese modernen Methoden lassen es zu, dass man NEN als Tumoren zusammenfasst, welche eine entsprechende neuroendokrine Differenzierung aufweisen ²².

Tabelle 2 – Übersicht über die zytopathologische Klassifikation neuroendokriner Neoplasien

Differenzierungsform	Ursprungsgewebe	Tumoren
Neural differenziert	Nebennierenmark	Phäochromozytom, Neuroblastom, Ganglioneuroblastom
	Paraganglien	Paragangliom
Epithelial differenziert	Gastrointestinaltrakt	NEN
	Pankreasinseln	
	Endokrine Zellen des Gangsystems	
	Bronchien und Lunge	
	Neuroendokrine Zellen in verschiedenen Organen (z.	

	B. ableitendes Gallenwegssystem, Leber, Mamma, Cervix, Ovar, Prostata etc.)	
	Merkelzell-Karzinome der Haut	Neuroendokrines (Merkelzell-) Karzinom

Tabelle 2 – Zytopathologische Untergliederung in epitheliale sowie in neurale Formen (aus Höfler et al. ²²)

1.1.4 Einteilung nach der Funktionalität der NEN

Weiterhin kann eine Einteilung der NEN in bioaktive sowie in nicht-funktionale NEN erfolgen. Erstere sind in der Lage, biogene Amine, Neurotransmitter sowie Hormone zu sezernieren und damit zu charakteristischen Symptomen zu führen. Im Vergleich zu nicht-funktionalen NEN begünstigt eine früh auftretende Symptomatik gleichzeitig auch eine frühzeitige Diagnosestellung ⁴.

1.1.5 Einteilung nach dem Differenzierungsgrad und dem biologischem Verhalten

Der jeweilige Differenzierungsgrad des Tumors ermöglicht eine Einteilung in gut und schlecht differenzierte Neoplasien (s. Tabelle 3). Obwohl dieses Konzept der Tumordifferenzierung mit dem dazugehörigen Grading verknüpft ist, bestehen hierbei Unterschiede: Der Begriff „Differenzierung“ bezieht sich auf das Ausmaß der Entartung. Gut-differenzierte NEN verfügen über charakteristische zelluläre Anordnungen (z. B. Tumorzellnester, „trabekuläre“ und „gyriforme“ Strukturen). Diese meist „uniformen“ Zellen produzieren neurosekretorische Granula, die durch die starke Expression von CgA und Synaptophysin gekennzeichnet sind. Schlecht-differenzierte neoplastische Zellen ähneln viel weniger ihren nicht-entarteten Pendanten und weisen eine eher flächige, diffuse Struktur mit irregulären Nuclei und weniger zytoplasmatischen Granula auf. Die Expression neuroendokriner Marker ist in diesem Fall deutlich herabgesetzt ⁷.

Tabelle 3 – Die Einteilung der NEN nach ihrem Differenzierungsgrad und biologischen Verhalten

Differenzierung	Grading	Ki67-Index [%]
Gut-differenziert	Low Grade (ENETS G1)	< 3
	Intermediate Grade (ENETS G2)	3 - 20
Schlecht-differenziert	High Grade (ENETS G3)	> 20

Tabelle 3 – Einteilung der NEN nach ihrem Differenzierungsgrad und biologischen Verhalten (ENETS = European Neuroendocrine Tumor Society) (aus Klimstra et al. ¹⁶)

Der Begriff „Grading“ bezieht sich hingegen auf die biologische Aggressivität des entsprechenden Tumors. Im Allgemeinen weisen gut-differenzierte Neoplasien zumeist ein Low-Grade (eher indolenter Verlauf mit niedrigem Proliferationsindex) oder Intermediate-Grade (wenig vorhersagbarer, aber weniger aggressiver Verlauf) auf. Als High-Grade-Varianten (aggressiver Verlauf) werden alle schlecht-differenzierten Tumoren eingestuft ⁷.

1.1.6 Einteilungen nach der anatomischen Lokalisation des Primärtumors

1.1.6.1 Klassifikationssysteme gastroenteropankreatischer (GEP) NEN

Der Gastrointestinaltrakt stellt die häufigste Lokalisation für NEN dar ²³. Häufig fallen diese durch eine „paraneoplastische hormonelle Hypersekretion“ bzw. „Funktionalität“ auf ^{24,25}.

Die heutzutage gültigen ENETS-/WHO-Grade basieren auf der Proliferationsrate, der mitotischen Aktivität und/oder dem Ki67-Index. Insbesondere die Proliferationsrate, die in der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2010 Verwendung findet, soll eine Unterteilung in Low-, Intermediate- und High-Grade Tumoren ermöglichen (s. Tabelle 3) ^{26,27}. Außerdem empfiehlt die WHO eine Einteilung entsprechend eines spezifizierten TNM-Systems. Diversen Studien zufolge weist dieses (zusammen mit der Proliferationsrate) eine prognostische Bedeutung für GEP-NEN auf ^{24,28}. Im aktuellen AJCC (American Joint Committee on Cancer)-Staging-Handbuch ²⁹ werden detaillierte TNM-Staging-Systeme für NEN des Verdauungstraktes (je nach anatomischer Lokalisation) angeboten.

1.1.6.2 Klassifikation der NEN des respiratorischen Systems

Die WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2004 teilt NEN der Lunge in vier Hauptgruppen auf: Die typischen Karzinoide, die atypischen Karzinoide, das großzellige neuroendokrine Lungenkarzinom (LCNEC) sowie das kleinzellige Bronchialzellkarzinom (SCLC). Diese Hauptgruppen werden entsprechend ihrem biologischen Verhalten in Low-Grade (typisches Karzinoid)-, in Intermediate-Grade (atypisches Karzinoid)- sowie in High-Grade-Tumoren (großzelliges neuroendokrines Karzinom und SCLC) eingeteilt. Auch findet die präzise Ermittlung der Mitoserate und das Vorhandensein möglicher Nekrosen Einzug in dieses System. Obwohl die immunohistochemische Ki67 (MIB1)-Bestimmung keinen Bestandteil der bereits erwähnten WHO-Klassifikation für neuroendokrine Lungenkarzinome aus dem Jahr 2004 darstellte, wurde dieser Marker in darauffolgenden Studien als nützlich erachtet ³⁰.

1.1.6.3 Klassifikation der CUPs (= Cancer of Unknown Primary)

Als „Cancer of Unknown Primary“ (CUPs) wird eine heterogene Gruppe metastatischer Tumoren bezeichnet, bei denen der Primarius zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht sicher ermittelt werden kann. Insgesamt machen sie 3-5 % aller malignen Neoplasien aus ³¹. Da es sich hierbei per definitionem um ein metastasiertes Tumorstadium handelt ³², ist im Allgemeinen eher von einer schlechten Prognose für die Betroffenen auszugehen ³³. Entsprechend der TNM-Klassifikation würde man das T in diesem Fall als T0 klassifizieren ²⁹.

Da die Lunge die häufigste Primärlokalisierung kleinzelliger Neoplasien (95 %) darstellt, sollte dies bei der Differentialdiagnose eines metastatischen kleinzelligen CUPs berücksichtigt werden ³⁰. In diesem Fall sei auf die Klassifikationssysteme des respiratorischen Systems verwiesen.

1.2 Klinische Präsentation und Prognose verschiedener NEN

1.2.1 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN)

Die Inzidenz gastrointestinaler NEN hat in den letzten drei Jahrzehnten zwischen 3-10 % jährlich zugenommen ^{23,34,35}. Sie stellen zusammen mit den Neoplasien des bronchopulmonalen Systems die beiden häufigsten Primärloci dar ²³. Da die GEP-NEN im Gegensatz zu NEN des bronchopulmonalen Abschnitts deutlich häufiger funktional aktiv sind ^{30,36}, werden hier häufiger klinische Symptome wie Diarrhoe, Flush, Bronchospasmus sowie Rechtsherzversagen beobachtet ³⁷. Letzteres ist vor allem durch eine Klappenfibrose erklärbar, die durch eine massive Serotoninwirkung entsteht ³⁸. Als Subgruppe der GEP-NEN sind hypersekretorische NEN des Pankreas häufiger mit typischen Symptomen vergesellschaftet (wie z. B. Hypoglykämien beim Insulinom oder peptische Ulcera beim Gastrinom), während funktional inaktive Tumoren eher aufgrund der zunehmenden Tumormasse klinisch manifest werden ³⁹.

Die einzelnen Therapiekonzepte hängen von diversen Faktoren ab: Hierbei spielen die Operabilität, die Symptome, der Tumor-Typus sowie das -Stadium, sein biologisches Verhalten als auch der Allgemeinzustand des Patienten eine wichtige Rolle ³⁵. Der Chromogranin A (CgA)-Blutspiegel ist wohl der geeignetste Parameter für Verlauf und Therapieansprechen, da dieser immunohistochemische Marker in 60-100 % (mit Ausnahme des Insulinoms) von GEP-NEN produziert wird ^{8,40,41}.

Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) für Patienten mit GEP-NEN wird mit 58 % angegeben ⁴². Bei pankreatischen NEN wird über eine 5-JÜR von 50 % (beim Gastrinom) bis hin zu 97 % (beim Insulinom) berichtet ⁴³.

1.2.2 Neuroendokrine Neoplasien des respiratorischen Systems

NEN machen 25 % aller primären Lungenkarzinome aus. Die hierbei am häufigsten auftretende neuroendokrine Neoplasie ist mit rund 20 % das kleinzellige Bronchialkarzinom (SCLC). Dieses zeigt eine enge Assoziation mit einem Nikotin-Abusus, sodass eine derartige Diagnose in einem Nichtraucher einer Re-Evaluation bedarf³⁰.

Im Vergleich zu GEP-NEN ist bei neuroendokrinen Lungenkarzinomen klinisch eine hormonelle Hypersekretion eher selten. Andererseits finden sich hier häufig eine ektope Hormonproduktion sowie paraneoplastische Tumorsyndrome (insbesondere beim SCLC). Hierzu zählen auch das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) sowie das Cushing-Syndrom³⁰. Die 5-JÜR für typische Karzinoidtumoren zeigt mit > 90 % (91,9 %⁴⁴) eine exzellente Überlebenswahrscheinlichkeit, während die 5-JÜR für atypische Karzinoidtumoren weitaus geringer (71 %) ausfällt⁴⁴. Eine durchaus infauste Prognose mit einer 5-JÜR von < 5 % findet sich hingegen beim SCLC⁴⁵. Viele Patienten weisen hier hiläre Lymphknoten- sowie Fernmetastasen (v. a. in Gehirn, Leber, Nebennieren, Knochen und Knochenmark) auf⁴⁶. Beim großzelligen neuroendokrinen Karzinom konnte nach postoperativer Diagnosestellung eine 5-JÜR von 15-57 % gezeigt werden⁴⁷⁻⁵⁵.

1.2.3 Neurale neuroendokrine Neoplasien: Phäochromozytome/Paragangliome

Sie haben ihren Ursprung in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes (80-85 %) bzw. in extra-medullären Paraganglien des autonomen Nervensystems^{9,14,56,57}. Tumoren, die vom extra-medullären Gewebe ausgehen, werden entweder als „extra-adrenale Phäochromozytome“ oder als „Paragangliome“ bezeichnet. Letzteres wird auch für Tumoren verwendet, die aus parasympathischem Gewebe in Kopf und Hals hervorgehen und in der Mehrzahl der Fälle keine Katecholamine sezernieren¹⁴. Phäochromozytome sind in bis zu 40 % genetisch determiniert. Bei den restlichen 60 % handelt es sich um sporadisch auftretende Neoplasien^{58,59}. Bei dieser genetischen Komponente spielen für die Tumorgenese nicht nur die familiären Tumorsyndrome (MEN-Typ 2, Von-Hippel-Lindau, Neurofibromatose Typ 1, familiäres Paragangliom-Syndrom), sondern auch drei Gene des Succinat-Dehydrogenase-Komplexes (SDHB, SDHC, SDHD) eine entscheidende Rolle^{9,14}.

Da funktionell aktive Phäochromozytome meist Katecholamine sezernieren, zeigen sich die typischen klinischen Symptome meist durch anhaltenden oder paroxysmalen Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Palpitationen und verstärktes Schwitzen⁶⁰. Hierbei liegt der Anteil der Patienten, deren Bluthochdruck auf ein Phäochromozytom zurückgeführt werden kann, bei 0,1 –

0,6 %^{61–63}. Da sie allerdings recht selten entdeckt werden, ist mit einer weitaus höheren Dunkelziffer zu rechnen⁶⁴. Metabolische Effekte können sich zudem in Form einer Hyperglykämie⁶⁵, Laktatazidose⁶⁶ sowie in Gewichtsverlust⁶⁷ äußern. Seltener Symptome stellen sich als Übelkeit⁶⁸, Fieber⁶⁹ und/oder Flush⁶⁸ dar. Falls ein malignes (d. h. metastasiertes) Phäochromozytom (3–36 %^{57,70–73}) vorliegt, betreffen die häufigsten Metastasierungsorte die Knochen, Lunge, Leber und Lymphknoten¹⁴.

Patienten mit malignem Phäochromozytom haben eine postoperative 5-JÜR von 44 %⁷⁴.

1.2.4 Neurale endokrine Neoplasien: Neuroblastom/Ganglioneuroblastom

Im allgemeinen Sprachgebrauch umfasst der Term „Neuroblastom“ Ganglioneuroblastome, Ganglioneurome sowie die eigentlichen Neuroblastome. Diese stellen in der Pathologie drei unterschiedliche Tumorentitäten dar, die hinsichtlich ihrer Prognose in absteigender Reihenfolge beschrieben sind: Am besten ist diese für benigne Ganglioneurome, moderat für Neuroblastome und am schlechtesten für Ganglioneuroblastome⁷⁵.

Neuroblastome sind die häufigsten soliden extrakraniellen Neoplasien des Kindes⁷⁶ und machen 8–10 % aller Krebserkrankungen im Kindesalter aus. Sie werden meist bei Kleinkindern, die jünger als 2 Jahre alt sind, beobachtet. 90 % der Kinder sind jünger als 5 Jahre. 15 % der kindlichen Krebstodesfälle werden auf diese embryonale Malignität zurückgeführt, die aus dem sympathischen Nervensystem hervorgeht⁷⁷.

Die häufigste Primärlokalisation des Neuroblastoms findet sich im Retroperitoneum (Nebennieren und paraspinale Ganglienzellen, beide jeweils zu 35 %). Weitere Primarien sind im posterioren Mediastinum (20 %), Pelvis (< 5 %) sowie im Nacken (< 5 %) lokalisiert⁷⁸. Die von der Lokalisation abhängigen klinischen Symptome inkludieren: Blähungen, Hepatomegalie sowie abdominelle Raumforderungen; Hautblutungen um die Augen herum sowie einen Exophthalmus; ein Horner-Syndrom; Leukämie-ähnliche Symptome (z. B. Blässe, Anämie, Fieber); Harnwegsobstruktionen; Bluthochdruck (bedingt durch eine Katecholamin-Produktion des Tumors)⁷⁸; selten sind paraneoplastische Syndrome wie die Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie (2–3 %)^{79,80}.

Die Prognose der Neuroblastome ist stark vom Erkrankungsalter abhängig: So haben Säuglinge vor dem 12. Lebensmonat – selbst bei metastasiertem Tumorleiden – eine bessere Prognose als jene, die den 12. Lebensmonat überschritten haben^{77,81,82}. Für Patienten mit progressiven bzw. rezidivierenden Tumorstadien wird eine 3-JÜR nach MIBG-Therapie von 58 % angegeben⁸³.

1.2.5 Medulläres Schilddrüsen-Karzinom

Das medulläre Schilddrüsen-Karzinom (Synonym: C-Zell-Karzinom der Schilddrüse) ist eine Calcitonin-produzierende NEN, die sich aus den parafollikulären Zellen der Schilddrüse entwickelt. Sie findet sich in 5-10 % aller Krebserkrankungen der Schilddrüse. Obwohl sich hierbei eine strenge Korrelation mit dem genetisch-vererbten MEN-2A- und MEN-2B-Syndrom findet (s. Tabelle 1), tritt die Mehrheit der Formen (70-75 %) sporadisch auf^{84,85}.

Klinisch präsentiert sich das medulläre Schilddrüsen-Karzinom meist in Form von auffälligen, palpablen oder sonographisch festgestellten suspekten Lymphknoten. Bedingt durch das Tumorstadium treten häufig noch Symptome, wie Dysphagie, Heiserkeit sowie Atemnot hinzu⁸⁶. Durch die zusätzliche Calcitonin-Sekretion des Tumors können auch Flush, Diarrhoe und Gewichtsverlust beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen knapp 10-15 % der Patienten bereits Fernmetastasen, hier vor allem im Mediastinum, in der Leber und der Lunge sowie in den Knochen, auf⁸⁷.

In der Literatur wird von einer 5-JÜR von 70-80 % berichtet⁸⁴.

1.2.6 Neuroendokrines Merkelzell-Karzinom (MCC) der Haut

Beim MCC der Haut handelt es sich um eine aggressive Neoplasie, die in ihrem Auftreten einen Altersgipfel von 60-80 Jahren aufweist und bevorzugt die kaukasische Bevölkerung betrifft. In den USA hat es eine Inzidenz von 3:1.000.000 pro Jahr⁸⁸. Das MCC tritt bei immunsupprimierten Personen (z. B. durch HIV)⁸⁹ etwa 13-mal häufiger auf als im gesunden Individuum⁸⁸.

Klinisch präsentiert es sich als schnell wachsendes, schmerzloses Knötchen mit einer pink-violetten Verfärbung der darüber liegenden Haut⁹⁰.

Das Ausmaß der Erkrankung zum Zeitpunkt der klinischen Präsentation ist ein strenger Prädiktor des Überlebens. Die Angaben für ein 10-JÜR variieren zwischen 20 und 70 %⁹¹.

1.3 Behandlungsmethoden

1.3.1 Chirurgischer Ansatz

Im Allgemeinen steht der chirurgisch-kurative Ansatz (unabhängig vom Vorhandensein möglicher Metastasen) an erster Stelle²². Das operative Vorgehen wird dabei maßgeblich von der Größe des Primärtumors mitbestimmt^{2,92}. Falls die Neoplasie nicht mittels en-bloc-Resektion entfernt werden kann, hat die chirurgische Verkleinerung des Tumors (mittels Debulking oder intraarterieller Chemoembolisation) Vorrang²². Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind NEN

in 40-80 % der Fälle bereits metastasiert: Hierbei ist die Leber als häufigste Lokalisation (bis zu 93 %) von Fernmetastasen betroffen. In die Leber metastasierte NEN stellen die häufigste Todesursache bei Patienten mit bilateralen (Unterteilung in den linken (Segmente I - IV) und rechten (Segmente V - VIII) Leberlappen; Trennung durch das Ligamentum falciforme hepatis) oder multifokalen Metastasen dar. Auch in diesem Fall gilt der operative Ansatz als die beste Behandlungsmethode, wobei dies nur möglich ist, wenn 90-100 % der Tumormetastasen entfernt werden können ^{93,94}.

Bei Irresektabilität möglicher Metastasen oder nach Scheitern anderer Therapieansätze (siehe unten) kann eine Lebertransplantation erwogen werden. Falls die Metastasen nur auf die Leber begrenzt sind, kann die Lebertransplantation sogar in kurativer Absicht durchgeführt werden. Obwohl das krankheitsfreie Überleben nach einer Lebertransplantation mit lediglich 30 % angegeben wird ⁹⁵, können insbesondere Patienten in palliativer Intention davon profitieren: Nicht nur der Tumorschmerz (insbesondere bei großen Tumoren), sondern auch Symptome einer hormonellen Hypersekretion erfahren eine schnelle Linderung. Andere Patienten mit asymptomatischen oder nicht-funktionalen Lebermetastasen profitieren hingegen nicht von einer Transplantation ⁹⁶. Letztlich bleibt zu erwähnen, dass die Daten zu NEN-assoziierten Lebertransplantation begrenzt sind: So wurden in München 4 von 300 ⁹⁷ und in Berlin lediglich eine von 415 ⁹⁸ Lebertransplantationen auf die Primärdiagnose einer NEN zurückgeführt ⁹⁶. Im Vergleich dazu wurden in einem Zeitraum von 20 Jahren in Kentucky (USA) 150 der 87.280 Lebertransplantationen aufgrund metastasierter NEN durchgeführt ⁹⁹.

1.3.2 Medikamentöse Ansätze

1.3.2.1 Interferon (IFN)

Im Jahr 1983 wurden die ersten Ergebnisse mit Leukozyten-Interferon veröffentlicht, bei denen Patienten mit Chemotherapie-resistenten gastrointestinalen NEN sowohl biochemisch als auch klinisch davon profitierten ¹⁰⁰⁻¹⁰².

IFN bindet an zwei voneinander getrennte Rezeptoren und vermittelt sowohl direkte wie auch indirekte Effekte: Direkte Effekte manifestieren sich in der Zellzyklus-Inhibition an der Transition zwischen G1- und S-Phase, der Induktion des bcl2-Proteins (= B-cell lymphoma Protein; Regulator der Apoptose), der Inhibition der Wachstumsfaktorrezeptorexpression und der Hochregulation des SSTR-2. Dagegen betreffen indirekte Effekte die Stimulation des Immunsystems, wie z. B. die Stimulation zytotoxischer T-Zellen, NK (= Natural Killer)-Zellen, Monozyten bzw. Makrophagen und anderer Zytokine. Zudem konnte auch eine antiangiogenetische Wirkung beobachtet werden. Des Weiteren wird durch die Wirkung der IFN der JAK (= Janus

Activated Kinase)-STAT (= Signal Transducer and Activator of Transcription)-Synthesepfad induziert, der die Expression diverser Gene in Gang setzt (p21, p27, 2-5-A-Synthetase, IFR-1 und IFR-2) ^{100,103}.

Eine IFN-Therapie sollte über ein Zeitintervall von mindestens einem Jahr angewandt werden. Erst dann kann das Überleben der Patienten verbessert werden. Wie oben erwähnt kommt es durch die IFN-Wirkung zu einer Hochregulation der SSTR-2. Dies könnte vermuten lassen, dass die Kombination von IFN und Somatostatinanaloga einen klinischen Nutzen habe ¹⁰⁰. Während Arnold et al. ¹⁰⁴ keine Überlegenheit der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie (bezogen auf das progressionsfreie Intervall und Langzeitüberleben) feststellen konnten, berichteten Kölby et al. ¹⁰⁵, dass eine kombinierte Therapie das Tumorwachstum verlangsamt. Obwohl Faiss et al. ¹⁰⁶ bei der Kombinationstherapie eine bessere Symptomkontrolle beobachteten, sind Nebenwirkungen häufiger aufgetreten. Auch konnte mit IFN- α kein verbesserter antiproliferativer Effekt erzielt werden.

1.3.2.2 Somatostatinanaloga

Das natürlich vorkommende Peptidhormon „Somatostatin“ hat größtenteils inhibitorische Funktionen, wirkt sich aber auch auf die Darmmotilität, die Absorption von Nährstoffen und Elektrolyten, die vaskuläre Kontraktilität sowie auf die Zellproliferation aus. Ungefähr 80 % der GEP-NEN exprimieren Somatostatinrezeptoren, deren fünf Subtypen (SSTR 1-5) unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Der SSTR 2 wird in mehr als 80 % der GEP-NEN exprimiert. Insgesamt binden natürliche Peptide (SST-14, SST-28 und Cortistatin) an diese Rezeptorsubtypen mit gleich hoher Affinität. Die kurze zirkulatorische Halbwertszeit (1-3 min) des natürlich vorkommenden Somatostatins macht es jedoch erforderlich, dass seit den frühen 1980-iger Jahren synthetische Somatostatinanaloga hergestellt werden. Hierzu zählen Octreotid (SMS 201-995), Vapreotid (RC-160), Lanreotid (BIM 23014) und Seglitid (MK 678). Diese zyklischen Okta-peptide sind im Vergleich zum natürlich vorkommenden Somatostatin resistenter gegenüber dem Abbau durch Peptidasen, sodass sie sich für therapeutische Zwecke besser eignen. Zudem binden sie nicht gleichstark an alle fünf SSTR, sondern zeigen die höchste Affinität zum Subtyp 2 und 5 ^{3,107,108}.

Somatostatinanaloga werden bei Patienten mit fortgeschrittenen hypersekretorischen NEN zur systemischen Symptomkontrolle eingesetzt und können zudem antiproliferative Effekte zeigen ^{108–110}.

Außerdem können Somatostatinanaloga auf diversen Wegen appliziert werden: So sind prinzipiell subkutane (s. c.), intravenöse (i. v.) oder intramuskuläre (i.m.; Sandostatin LAR®; 30 mg

bzw. Somatuline® LA; 30 mg, 60 mg oder 90 mg) Retard-Formulierungen vorhanden. Letztere werden je nach Präparat im Abstand von 2-4 Wochen appliziert. Ein neuartiges Depot-Präparat von Lanreotid (Somatuline Autogel®, 120 mg) bedarf sogar nur einer monatlichen Gabe ^{3,108}. Obwohl mögliche Nebenwirkungen, wie z. B. milde Steatorrhoe, abdominelle Krämpfe und/oder Gallensteine bei Langzeitanwendung, als gering eingeschätzt werden, muss bei Somatostatinanaloga jedoch beachtet werden, dass nach 9-12 Monaten eine Toleranzentwicklung erfolgt und die Patienten dann in der Regel ein Rezidiv erleiden ³.

1.3.2.3 Chemotherapeutika

Die Effektivität einer Chemotherapie bei GEP-NEN ist sowohl von der Primärlokalisation als auch vom Differenzierungsgrad abhängig. Chemotherapeutische Ansätze können sowohl neoadjuvant, adjuvant sowie als Monotherapie (in Einzelfällen) durchgeführt werden. Häufig wird die Chemotherapie dann eingesetzt, wenn die Gabe von Interferonen oder Somatostatinanaloga nicht den gewünschten Effekt zeigen konnte ¹¹¹.

Bei schnell wachsenden, gut differenzierten pankreatischen NEN wurden als Monotherapie Doxorubicin (Adriamycin) ¹¹² und Dacarbazin (DTIC) ¹¹³ verabreicht. Letzteres erwies sich in 50 % der Fälle als effektiv ¹¹³. Polychemotherapien konnten jedoch bessere Ergebnisse erzielen ^{114–117}. Hierbei sollte die Kombination aus 5-Fluoruracil (5-FU) + Streptozocin – gegenüber der alleinigen Gabe von Streptozocin – bevorzugt werden ¹¹⁶. In Bezug auf die Ansprechrate hatte sich allerdings die Kombination aus Doxorubicin + Streptozocin gegenüber der letztgenannten als besser erwiesen. Diese wird daher als das Standardprotokoll für fortgeschrittene NEN des Pankreas angesehen ¹¹⁷.

Bei undifferenzierten GEP-NEN konnte ebenso wie beim SCLC eine gute Chemosensitivität nachgewiesen werden. Hierbei wies die Kombination aus Etoposid + Cisplatin eine gute Tumorsprechrate von 67 % auf ¹¹⁸. Da Patienten mit SCLC in 50-80 % der Fälle Gehirnmastasen entwickeln, sind hier im Gegensatz zu anderen NEN zusätzlich strahlentherapeutische Maßnahmen indiziert ^{119–121}. Da sich das SCLC und das LCNEC in ihrem biologischen Verhalten, in ihrer Morphologie sowie Prognose ähneln ^{47,122–124}, wird klinisch häufig die Überlegung angestellt, ein SCLC-basiertes chemotherapeutisches Regime für die Behandlung eines LCNEC zu verwenden: Es konnte gezeigt werden, dass für LCNEC – ebenso wie für die SCLC – Platin-basierte Regime zu deutlich höheren Ansprechraten führten als Platin-freie. LCNEC im fortgeschrittenen Stadium können zudem mit ähnlichen Therapieprotokollen behandelt werden, wie sie beim SCLC Verwendung finden ¹²⁵.

Für die Behandlung des Phäochromozytoms/Paraganglioms kommen Chemotherapeutika in der Regel nicht zum Einsatz. Lediglich in palliativer Intention hat sich die Kombination aus Cyclophosphamid + Vinkristin + Dacarbazin als sinnvoll erwiesen ¹²⁶.

Kusumakumari et al. beschrieben eine 2-JÜR von 11,7 % nach Chemotherapie bei Neuroblastompatienten. Die hierbei insgesamt am häufigsten verwendeten Regime basierten auf Cyclophosphamid, Doxorubicin, Cisplatin, Etoposid und Vinkristin ^{127,128}.

Bei einem progressiven und symptomatischen MTC, das weder chirurgisch noch strahlentherapeutisch zugänglich ist, kann der chemotherapeutische Ansatz gewählt werden: Bei ca. 30 % der chemotherapeutisch behandelten Patienten kann man bei Doxorubicin-basierten Therapie-regimen ein Ansprechen erwarten ¹²⁹.

Patienten mit einem MCC der Haut profitieren hinsichtlich Outcome, dem Auftreten von Rezidiven und dem Überleben nicht von einer Chemotherapie ¹³⁰.

1.3.2.4 Molekulare Targettherapie

Die molekulare Targettherapie ist ein neuer Therapieansatz bei NEN. Dieses Therapieprinzip beruht z. B. auf der Ausnutzung der Expression von Tyrosinkinasen. Hier können Tyrosinkinaseinhibitoren, wie z. B. Imatinib ¹³¹ oder Sunitinib ¹³², therapeutisch genutzt werden. Weitere mögliche Beispiele sind Angiogenesehemmer (z. B. Bevacizumab) oder Inhibitoren der mTOR (= mammalian Target Of Rapamycin)-Signalkaskade ^{133,134}.

1.3.2.5 Sonstige Medikamente

Neben der Gabe von Interferonen, Somatostatinanaloga sowie Chemotherapeutika können bei inoperablen Neoplasien weitere Präparate verabreicht werden, um die Hormonwirkung des Tumors zu beeinflussen.

Hierfür kommen beispielsweise (beim Insulinom) Medikamente wie Diazoxid ¹³⁵ sowie Verapamil ¹³⁶ in Betracht.

Das Gastrinom (Synonym: Zollinger-Ellison-Syndrom) dominiert durch eine Hypergastrinämie, die zur übermäßigen Magensäuresekretion führt. Diese kann durch Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI), wie z. B. Pantoprazol, vermindert werden ¹³⁷. An dieser Stelle sollte allerdings beachtet werden, dass PPI oder aber auch H₂-Rezeptorantagonisten den CgA-Spiegel als Therapie- und Verlaufsp Parameter beeinflussen bzw. verfälschen können ¹³⁸.

Um den Symptomen einer Hyperkatecholaminämie beim Phäochromozytom/Paragangliom gerecht zu werden, werden Ca²⁺-Kanalblocker (z. B. Verapamil), α -Methyl-Paratyrosin sowie α - und β -Blocker eingesetzt ^{14,139,140}.

1.3.3 Transarterielle Chemoembolisation (TACE)

Insbesondere GEP-NEN metastasieren in der Regel hämatogen in die Leber¹⁴¹. Während diese im gesunden Zustand zu 75 % über das Portalvenensystem und lediglich zu 25 % arteriell versorgt wird, werden Lebertumoren in bis zu 95 % über den arteriellen Blutstrom perfundiert. Letzteres bildet die Grundlage der TACE. Durch die Embolisation der Leberarterien und die nachfolgende Okklusion dieser Gefäße werden „ischämische Nekrosen im Tumorgewebe“ hervorgerufen, während gesundes Restgewebe durch die nach wie vor ungestörte portalvenöse Versorgung unbeeinträchtigt bleibt. Neben der hier beschriebenen „arteriellen Okklusion“ findet zudem eine parallele Zytostatikagabe statt^{142,143}.

Indikationen stellen sich in Form einer chirurgischen Irresektabilität, bei Kapsel- oder Dehnungsschmerz, zur Vorbehandlung vor Resektion, zur Vermeidung einer Tumorprogression vor Lebertransplantation oder zur Beeinflussung möglicher Rezidive dar¹⁴³.

Eine TACE kann entweder stationär oder ambulant erfolgen und wird parallel durch apparative bildgebende Verfahren (z. B. DSA) begleitet. Die Katheterisierung der A. femoralis oder der A. brachialis erfolgt nach vorheriger Infiltrationsanästhesie in Seldinger-Technik. Folgende Präparate zur Embolisation werden in der Fachliteratur genannt: Mikroverkapseltes Cisplatin^{144,145}, Lipiodol¹⁴⁶, Dacarbazine¹⁴⁷, Mikrosphären (Stärkepartikel)¹⁴⁸, Mitomycin¹⁴⁸, Streptozotocin¹⁴⁶ und Gelatine¹⁴⁶. Die Stärke- bzw. Gelatinepartikel dienen dabei dem Verschluss der zu okkludierenden Arterie^{143,145–147}. Eine Wiederholung der TACE im Abstand von drei Monaten reicht in der Regel aufgrund des langsamen Wachstums der NEN aus¹⁴².

1.3.4 Perkutane Ethanolinjektion (PEI)

Bei der perkutanen Ethanolinjektion (PEI) wird unter Ultraschallkontrolle absoluter Alkohol (99,5 %) in den Tumor injiziert. Die Vorteile dieses Verfahrens liegen in der guten Durchführbarkeit (ambulant möglich), in der Möglichkeit mehrere Herde zu behandeln und auch darin, die Sitzungen zu wiederholen. Nachteilig erweist sich hierbei die schwierig zu kontrollierende Diffusion des Alkohols in das umliegende Leberparenchym, die bislang eingeschränkte Studienlage bei der Anwendung der PEI für metastasierte NEN sowie die fehlende Möglichkeit, Herde, die größer als 3 cm sind, zu behandeln¹⁴⁹.

In der Studienpopulation von Giovannini und Seitz¹⁵⁰ wiesen nach durchgeführter PEI 47,5 % ein komplettes Tumorausprechen auf und bei Livraghi et al.¹⁵¹ sprachen bei zwei Patienten alle neuroendokrinen Metastasen auf die Therapie an.

1.3.5 Kryotherapie

Erstmals im Jahr 1963 wurde von Cooper¹⁵² vorgeschlagen, die Kryotherapie als supplementäre Behandlung bei Lebertumoren/-metastasen zu nutzen. Bei diesem Verfahren wird unter sonographischer Kontrolle flüssiger Stickstoff in den Tumorherd instilliert, der diesen gefrieren lässt¹⁴⁹. Seifert et al.¹⁵³ unterzogen 13 Patienten mit insgesamt 52 neuroendokrinen Lebertumoren einer solchen Behandlung: Bei fünf Patienten sistierten die Symptome einer zuvor bestehenden hormonellen Hypersekretion und in zwei Fällen kam es zu einer signifikanten Symptomverbesserung.

1.3.6 Radiofrequenzablation (RFA)

Das Grundprinzip der Radiofrequenzablation (RFA) basiert auf hochfrequentem (ca. 400 MHz) Wechselstrom, der über die dadurch hervorgerufene Teilchenbewegung Wärme erzeugt. Diese Wärme führt durch Koagulationsnekrosen zum Zelltod. Früher hatte man für eine RFA einen Ablationskatheter unter Ultraschallkontrolle in der Leber platziert. Im Verlauf ist man allerdings zu laparoskopischen Verfahren übergegangen^{149,154,155}.

1.3.7 Nuklearmedizinische Therapien

Durch die Verwendung von Radionukliden können Stoffwechselprozesse bzw. Organsysteme durch eine entsprechende Anreicherung des Radiotracers dargestellt werden. Mögliche Targets können im Gegensatz zur Strahlentherapie von innen her bestrahlt werden.

1.3.7.1 Nicht Peptid-basierte Therapien

1.3.7.1.1 Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

Wie die TACE basiert die SIRT auf dem Prinzip, dass die Versorgung hepatischer Tumoren und Metastasen maßgeblich durch den arteriellen Blutstrom bestimmt wird. Gleichzeitig beruht die SIRT auf einer Kombination zwischen interstitieller Strahlentherapie und arterieller Mikroembolisation.

Nach Platzierung eines transarteriellen Katheters werden radioaktive ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären in den Tumor eingebracht, die sich in präkapillären Gefäßen des Tumorgewebes anreichern. Beim Zerfall des Betastrahlers ⁹⁰Yttrium kommt es aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften (siehe unten) unter Schonung des gesunden Leberparenchyms zur lokalen Bestrahlung des Tumorgewebes¹⁵⁶.

1.3.7.1.2 ^{123}I -/ ^{131}I Iod –Metaiodobenzylguanidin (^{123}I -/ ^{131}I -MIBG)

Metaiodobenzylguanidin (MIBG) ist ein Guanethidinanalogon, das in seiner Grundstruktur dem im Nebennierenmark synthetisierten Noradrenalin ähnelt ^{157,158}. MIBG wird von bestimmten Zellen einiger NEN über einen aktiven Prozess aufgenommen und intrazellulär in zytoplasmatischen Vesikeln gespeichert. Zu den speichernden NEN zählen Paragangliome, Phäochromozytome ^{159,160–163} – auch in Verbindung mit familiären Tumorsyndromen, wie z. B. dem MEN-2A- und MEN-2B-Syndrom ^{164,165} oder der Neurofibromatose ¹⁶⁶ – dem sporadischen und familiären MTC ^{167–169}, Neuroblastomen ¹⁷⁰ sowie Karzinoidtumoren ^{158,171}.

MIBG kann sowohl an das radioaktive Isotop ^{123}I (reiner γ -Emitter) wie auch an ^{131}I (γ- und β-Emitter) gekoppelt werden ¹⁷², sodass sich sowohl Möglichkeiten einer diagnostischen Anwendung in Form einer ^{123}I -MIBG-Szintigrafie ¹⁷³ als auch in Form einer Visualisierung und therapeutischen Nutzung mithilfe von ^{131}I -MIBG ^{167,159} ergeben. Bei den therapeutischen Verfahren wird ausgenutzt, dass ungefähr 90 % der abgestrahlten Energie der β-Komponente entstammen. Sie weist im Gewebe eine Reichweite von bis zu 2 mm auf ^{174–176}.

Um bei den Patienten eine mögliche Iodid-Aufnahme durch die Schilddrüse zu verhindern, wird diese ein bis zwei Tage vor Therapiebeginn mit stabilem Iod und Kaliumperchlorat geblockt. Für die nachfolgende Therapie beträgt die übliche Einmaldosierung von ^{131}I -MIBG zwischen 3,7 (100 mCi) und 11,2 GBq (300 mCi). Da hierbei das Knochenmark aufgrund der assoziierten Myelotoxizität das Dosis-limitierende Organ darstellt, sollte bei den behandelten Patienten auf Blutbildveränderungen geachtet werden. Als weitere frühe Nebenwirkungen können Übelkeit und/oder Erbrechen, Störungen der Nierenfunktion (meist bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten) sowie hypertensive oder serotoninerge Krisen auftreten ¹⁷⁶.

Eine im Jahr 1999 durchgeführte europäische Umfrage konnte, bezogen auf die durchgeführten ^{131}I -MIBG-Therapie bei Patienten mit NEN, eine allgemeine objektive Tumoransprechrate von 30 % nachweisen. Ein biochemisches Ansprechen zeigte sich dabei bei 38 % der Patienten ¹⁷⁷.

1.3.7.2 Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT)

Neue Konzepte liefern den Ansatz für individualisierte Therapiemodelle: So spiegelt der Begriff „Theranostics“ die Untrennbarkeit von Diagnostik und Therapie wider. Dieses Konzept schlägt sich in der Nuklearmedizin durch die Kopplung eines Peptids an ein diagnostisches oder aber an ein therapeutisches Radionuklid nieder. Somit kann an eine Diagnostik mittels molekularer Bildgebung eine personalisierte Therapie angeschlossen werden, die den gleichen Vektor bzw. das gleiche Peptid enthält. In der PRRT bei NEN ist das ^{68}Ga -PET/CT inzwischen ein

fester Bestandteil des diagnostischen Regimes. Im Falle eines positiven Rezeptorstatus kann ein solches durch die Behandlung mit den therapeutischen Radionukliden ^{177}Lu oder ^{90}Y ergänzt werden ¹⁷⁸. Beide Nuklide können über den Chelator DOTA (1, 4, 7, 10-tetra-azacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetra-acetic acid) an verschiedene Somatostatinanaloga gekoppelt werden. Zudem ist DOTA ein universeller Ligand für trivalente Metallionen, was die Basis für die Entwicklung verschiedener Radiopharmazeutika darstellt: Tabelle 4 zeigt die Kombinationsmöglichkeiten zwischen Chelator und Somatostatinanalogon sowie deren Affinitätsprofile ^{179,134}.

Tabelle 4 – Kombinationsmöglichkeiten und Affinitätsprofile in der PRRT

Peptidkonjugat	Abkürzung	SSTR-bin- dende Struktur	Radionuklid	Affinität* zum SSTR-Subtyp
DTPA-Octreotid	DTPA-OC	Octreotid	^{111}In	2,(3,5)
HYNIC-[Tyr ³]- Octreotid	HYNIC-TOC	Octreotid	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	N.B.
DOTA-[Tyr ³]- Octreotid	DOTA-TOC	Phe(1)-Tyr(3)- Octreotid	^{111}In	2,(3,4,5)
			^{90}Y	2,(3,5)
			^{177}Lu	N.B.
			^{68}Ga	2,(5)
DOTA-[Tyr³]- Octreotat	DOTA-TATE	Phe(1)-Tyr(3)- Thr(8)-Octreotat	^{111}In	N.B.
			^{90}Y	2,(5)
			^{177}Lu	2**
			^{68}Ga	2,(4,5)
DOTA-[NaI ³]- Octreotid	DOTA-NOC	1-NaI(3)-Octreotid	^{111}In	2,3,(4),5
			^{177}Lu	2,3,5
			^{68}Ga	2,(3,4),5
DOTA-[NaI ³]- Octreotat	DOTA-NO- CATE	Octreotat	^{111}In	2,3,(4),5
			^{90}Y	2,(3),5
			^{177}Lu	2,(3),5
			^{68}Ga	2,(3,4,5)
DOTA-Lanreotid	DOTA-LAN	Lanreotid	^{111}In	2,3,4,5
			^{90}Y	(2,3),5

			⁶⁸ Ga	N.B.
*Spiegelt die inhibitorische Konstante (IC ₅₀) bei < 20 nM wider (hohe Affinität). Die Subtypen in den Klammern entsprechen einer mittleren Affinität mit einer IC ₅₀ von 50-500 nM. ** Keine Angabe zur IC ₅₀				

Tabelle 4 – Kombinationsmöglichkeiten und Affinitätsprofile in der PRRT (modifiziert nach ^{134,180–184})

1.3.7.2.1 Radionuklide

⁹⁰Yttrium-DOTATOC

⁹⁰Y ist vorrangig ein β^- -Strahler mit einer Halbwertszeit von ca. 64 Stunden und einer maximalen Energie ($E(\beta_{\max})$) von 2,28 MeV ¹⁸⁵. Bei der Interaktion der β^- -Teilchen mit dem umgebenden Gewebe kommt es zur Emission von Bremsstrahlung ¹⁸⁶, die durch eine ⁹⁰Y Bremsstrahlung SPECT/CT-Bildgebung untersucht werden kann. Die Entdeckung des 0^+-0^+ -Übergangs von ⁹⁰Zr (entsteht durch den β^- -Zerfall von ⁹⁰Y), der in der Entstehung eines β^-/β^+ -Paares resultiert ¹⁸⁷, ermöglicht zudem die Detektion mittels PET/CT ¹⁸⁸. Die Penetrationsweite von ⁹⁰Y im Gewebe beträgt 5,7 mm ¹⁸⁹. Es verfügt über einen hohen Crossfire-Effekt auf Nachbarzellen, sodass eine wirksame Behandlung selbst dann möglich ist, wenn die Tumorzellen eine geringere Rezeptorexpression aufweisen ^{190,191}. Damit können auch heterogene Tumoren (z. B. große Tumormasse oder schlechte Vaskularisation) der PRRT zugänglich gemacht werden.

Obwohl Bodei et al. ¹⁸⁹ über milde Nebenwirkungen und eine gute Verträglichkeit berichteten, gilt die Nephrotoxizität als eine ernst zu nehmende Komplikation einer ⁹⁰Y-DOTATOC-Therapie ¹⁹². Die Entstehung einer solchen Nephrotoxizität kann durch den Vorlauf einer Aminosäureinfusion abgemildert werden ¹⁹³. Zu den weiteren möglichen Nebenwirkungen zählen Übelkeit und/oder Erbrechen, Müdigkeit und die Exazerbation eines endokrinen Syndroms ¹⁸⁹.

¹⁷⁷Lu-DOTATATE

¹⁷⁷Lu ist ein β^- -Strahler mit einer Halbwertszeit von 6,73 Tagen, einer geringeren maximalen Energie ($E(\beta_{\max})$) von 0,497 MeV und einer maximalen Gewebereichweite von 2 mm. Da es auch γ -Strahlung (6 % 113 keV, 11 % 208 keV) emittiert, kann es für posttherapeutische Szintigraphien bzw. dosimetrische Messungen genutzt werden ¹⁹⁴. Es verfügt damit im Vergleich zu ⁹⁰Y nicht nur über eine kürzere Penetrationsweite, sondern weist auch einen vernachlässigbaren Crossfire-Effekt auf ¹⁹⁵. Daher ist der Einsatz von ¹⁷⁷Lu eher bei der Therapie kleiner, homogener Tumoren von Vorteil ¹⁹⁶.

¹⁷⁷Lu-DOTATATE stellt die dritte Generation der Radiopharmazeutika zur PRRT dar. Der einzige Unterschied zwischen DOTA,Tyr3-Octreotate (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) und DOTA,Tyr3-

Octreotide (^{177}Lu -DOTATOC) besteht darin, dass das C-terminale Threoninol von DOTA,Tyr3-Octreotide durch die Aminosäure Threonin ersetzt worden ist. Dies erleichtert die Bindung an SSSTR und wird in der Literatur mit einer sechs-bis neunfach höheren Affinität für den SSSTR 2 angegeben ^{180,197}.

Kwekkeboom et al. ¹⁹⁸ berichteten über 504 Patienten mit NEN, denen eine kumulative radioaktive Dosis zwischen 22,2 und 29,6 GBq an ^{177}Lu -DOTATATE appliziert wurde. Diese Dosis wurde an die kumulative Dosis der Risikoorgane, z. B. Niere mit maximal 23 Gy, angepasst. Als akute Nebenwirkungen der PRRT wurden Übelkeit (25 %) und/oder Erbrechen (10 %) sowie (Bauch-)Schmerzen (10 %) angegeben. Daneben traten als Langzeitfolgen hämatopoetische Nebenwirkungen, eine reversible Alopecie (62 %) und Störungen der Nierenfunktion auf.

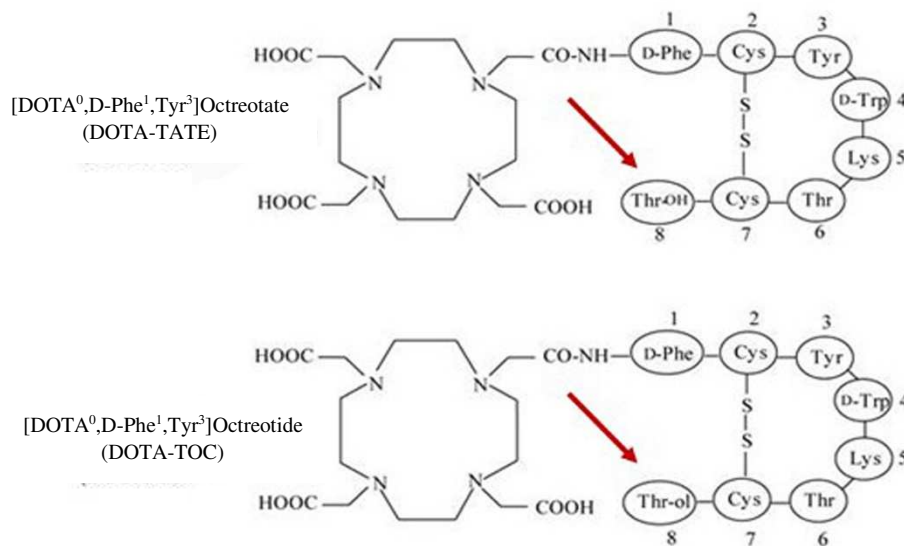


Abbildung 1 – Strukturelle Unterschiede zwischen DOTA-TATE und DOTA-TOC: Das C-terminale Threoninol von DOTA,Tyr3-Octreotide wurde durch die Aminosäure Threonin ersetzt (modifiziert nach Fani et al. ¹⁹⁹).

1.3.7.2.2 Risikoorgane

Die besten Ergebnisse in der PRRT werden dann erzielt, wenn die absorbierte Dosis im Tumor maximal hoch ausfällt, die Toleranzdosen anderer Organe aber nicht überschritten werden. Ist die von den Risikoorganen absorbierte Dosis unbekannt, ist die Einhaltung einer Sicherheitsmarge bei der applizierten Aktivität angezeigt. Letzteres birgt jedoch die Gefahr der Unterbehandlung.

Als kritische, dosislimitierende Organe in der PRRT gelten vor allem die Nieren sowie das Knochenmark ²⁰⁰. Erfahrungen aus der Strahlentherapie dienen dazu, maximale Organtoleranzdosen in der PRRT zu definieren. Solche Organtoleranzdosen wurden bereits in den 90er Jahren von Emami et al. ²⁰¹ beschrieben. Dennoch ist die Toleranzdosis der Milz, die in der PRRT

einen physiologischen Tracer-Uptake zeigt, in der bestehenden Literatur nicht ausreichend dargestellt ²⁰². Die Bestrahlung der Nieren resultiert aus der Reabsorption des Radiopeptids im proximalen Tubulus und der Retention im Interstitium. Die parallele Administration positiv geladener Aminosäuren (Lysin und/oder Arginin) reduziert die Nierendosis durch die Hemmung der Reabsorption um 9-53 % ²⁰³. Die Koexistenz von zusätzlichen Risikofaktoren bedarf einer zusätzlichen Dosisanpassung. Insbesondere sind hier der arterielle Hypertonus sowie Diabetes mellitus zu nennen. Bodei et al. empfehlen für Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren eine biologisch effektive Dosis (BED) der Nieren von < 28 Gy, während Patienten ohne assoziierte Risikofaktoren Nierendosen von bis zu 40 Gy tolerieren könnten ²⁰⁴.

1.3.7.2.3 Erforderlichkeiten der Dosimetrie

Für eine posttherapeutische Dosimetrie sind nicht nur gute Kenntnisse der Kinetik des applizierten Radionuklids, sondern auch ein möglichst genaues Detektorsystem erforderlich. So liegt beispielsweise die quantitative Messunsicherheit beim SPECT bei 10 %. Auch der Gesundheitszustand des Patienten kann die Datenakquisition erschweren, sodass man sich auf einige wenige Messzeitpunkte beschränken muss. Dies führt zu einer weiteren Messunsicherheit von bis zu 20 % ²⁰⁵.

Wenngleich die Auswahl des Radionuklids nicht primär wegen der Durchführbarkeit einer Dosimetrie erfolgt, eignet sich hierfür das Lanthanoidmetall ¹⁷⁷Lutetium aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften (z. B. die Kombination von β - und γ -Strahlung) hervorragend: Da es zwei Photo-Peaks bei 113 und bei 208 keV aufweist ¹⁹⁴, können prinzipiell beide Energiefenster für die Dosimetrie genutzt werden. In vielen nuklearmedizinischen Kliniken wird aber nur der höhere Photo-Peak für dosimetrische Berechnungen verwendet ^{206,207}, da es zu einer Streustrahlung in das untere Energiefenster kommt. Falls dennoch beide Energiefenster verwendet werden sollen, muss eine adäquate Streustrahlenkorrektur (SC = Scatter Correction), z. B. durch die „Triple-Energie-Window-Technik“ (TEW), erfolgen ^{207–209}. Weitere Punkte für die Durchführung der Dosimetrie sind in der Literatur zu finden und basieren auf dem Medical Internal Radiation Dose (MIRD) Schema ^{210,211}.

1.3.7.2.4 Radioaktivität

Als Radioaktivität bezeichnet man die Eigenschaft eines energetisch instabilen Atomkerns, sich spontan und unter Aussendung von Strahlung in den Atomkern eines anderen Elements umzu-

wandeln. Nuklide mit dieser Eigenschaft werden als Radionuklide bezeichnet. Bei der Umwandlung in den Atomkern eines anderen chemischen Elements kommt es zur Emission von Energie durch verschiedene Strahlenarten ²¹².

Strahlenarten

Je nach Radionuklid kann Strahlung in Form von Teilchenstrahlung (α - oder β - Strahlung) oder aber in Form elektromagnetischer Strahlung (Photonen- oder γ -Strahlung) emittiert werden ²¹². γ -Strahlung ermöglicht es, die absorbierte Dosis im Rahmen einer posttherapeutischen Dosimetrie zu erfassen.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die verschiedenen Strahlenarten.

Tabelle 5 – Überblick über die Strahlenarten

Strahlenart	Herkunft	Allgemeine Kerngleichung	Reichweite
α -Strahlung	Teilchenstrahlung: Aussendung eines Heliumkerns (2 Protonen + 2 Neutronen)	${}^A_ZX \rightarrow {}^{A-4}_{Z-2}Y + {}^4_2He + \text{Energie}$	Bruchteile von mm (Gewebe)
β -Strahlung	Teilchenstrahlung: Emission eines Elektrons (β^-) oder Positrons (β^+)	${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z+1}Y + e^- + \nu + \text{Energie}$ oder ${}^A_ZX \rightarrow {}^A_{Z-1}Y + e^+ + \nu + \text{Energie}$	Wenige mm (Gewebe)
γ -Strahlung	Elektromagnetische Strahlung: Meist Begleitstrahlung bei α - oder β -Zerfall unter Aussendung eines Photons (γ -Quant)	Keine echte Kernumwandlung, da sich weder die Massen- noch Ordnungszahl verändert; ein angeregter Kern X^* geht lediglich in den Zustand geringerer Energie über: ${}^A_ZX^* \rightarrow {}^A_ZX + \gamma$	Bis zu 150 m (Luft)

Tabelle 5 – Überblick über die Strahlenarten ^{212–215}

1.3.7.2.5 Absorbierte Dosis

Die absorbierte Dosis ist per definitionem als Energie pro Masse definiert und wird demnach in [J/kg] oder [Gy] angegeben. Für die nuklearmedizinische Dosimetrie wird davon ausgegangen, dass geladene Teilchen (α - und β -Partikel) lokal absorbiert werden, da ihre Reichweiten geringer als die räumliche Auflösung des Detektors sind. Als Ausnahme hiervon ist die hochenergetische β -Strahlung anzusehen. Obwohl γ -Strahlung über 70 keV zu einem geringen Grad lokal absorbiert wird, verlässt sie zum Großteil den menschlichen Körper²⁰⁵.

1.4 Fragestellungen

Die Zielstellung dieser Promotionsarbeit bestand darin, an einem ausgewählten Patientenkollektiv mit der Grunderkrankung fortgeschrittener bzw. metastasierter NEN, die semi-automatische HERMES-Dosimetrie-Software und ihre klinische Anwendbarkeit zu untersuchen sowie Überlebensanalysen durchzuführen und Auswirkungen auf das Therapieansprechen als auch mögliche Nebenwirkungen unter der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin (KNUK) am Universitätsklinikum Rostock (UKR) zu erfassen.

Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- 1) Welche dosimetrischen Ergebnisse können an der KNUK (auch im Hinblick auf mögliche Risikoorgane) verzeichnet werden und wie fällt die Kinetik von ^{177}Lu -DOTATATE aus?
- 2) Bedeutet die Verwendung eines semi-automatischen Dosimetrie-Tools eine bessere Implementierung der Dosimetrie in den klinischen Alltag?
- 3) Welches Therapieansprechen wird verzeichnet?
- 4) Welche Nebenwirkungen treten unter der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie auf und besteht eine Assoziation zur applizierten Dosis?
- 5) Welche Faktoren beeinflussen das Überleben?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Die hier beschriebene retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Rostock geprüft und bewilligt.

2.1.1 Patientenkollektiv

In die retrospektive Studie (August 2011 bis einschließlich September 2013) wurden insgesamt 30 Patienten (14 Frauen und 16 Männer) mit einem Durchschnittsalter von $60,5 \pm 10,0$ Jahren (Stand: 04.10.2013) und disseminierten neuroendokrinen Neoplasien (NEN) eingeschlossen. Hierbei wies der Gastrointestinaltrakt (exklusive Pankreas) mit neun Fällen ($\approx 30\%$) die häufigste Primärlokalisation der NEN auf. Darüber hinaus wurden weitere primäre Läsionslokalisationen im Pankreas ($n = 7$), in der Lunge ($n = 4$) sowie in der Niere ($n = 1$) gefunden. In sechs Fällen blieb der Primärherd unbekannt (NEN-CUP = Cancer of Unknown Primary) oder es lagen NEN im Rahmen sonstiger Tumorerkrankungen (z. B. MEN-I-Syndrom) vor.

Tabelle 6 – Patientencharakteristika

Patient Nr.	Geschlecht	Alter (Jahre)	Lokalisation des Primärtumors	Metastasierung	Vorherige Therapien
1	W	71	NEN-Lunge	H, O, N	OP, Oct, IFN, Ch
2	W	59	NEN-CUP	H	OP, Oct, IFN, Ch, RFA
3	W	64	NEN-CUP	H, O, N	Keine
4	M	80	NEN-Ileum	H, N	OP, Oct
5	M	79	NEN-Ileum	H, PK	OP
6	M	72	NEN-Lunge	H, O, N	Ch, R
7	M	54	NEN-Pankreas	H	OP, IFN, Ch
8	W	69	NEN-Pankreas	H, O	OP
9	W	78	NEN-CUP	H	Keine
10	W	64	NEN-Ileum	H, O, N	OP, Oct
11	M	74	NEN-Pankreas	N	OP

12	M	56	MEN-I-Syndrom, NEN-Thy-mus, Zollinger-Ellison-Syndrom	N	OP, Oct, R
13	W	56	NEN-Pankreas	H, O, N	OP, LTx
14	W	75	NEN-Rektum	H, O	OP, Ch
15	M	59	NEN-Lunge	H, O, P	Ch, Oct, R
16	W	69	NEN-Ileum	N, PK	OP
17	M	84	NEN-Lunge	Keine	Keine
18	M	58	NEN-CUP	H, N	OP
19	M	49	NEN-CUP	H, O, N, P	Ch
20	W	80	NEN-Pankreas	H	OP, TACE
21	M	73	NEN-Ileum	N	OP
22	M	76	NEN-Dünndarm	N, PK	OP
23	W	58	NEN-Niere	H, N	OP, Oct, IFN, RFA, Ch
24	M	68	NEN-Dünndarm	H, O, N	OP, Oct
25	W	69	NEN-CUP	H, N	OP, Oct
26	W	49	NEN-Ileum	H	Oct
27	W	52	MEN-I-Syndrom	H	OP
28	M	73	NET-Pankreas	H	OP
29	M	73	Medulläres Schilddrüsen-Ca	O, N, M	OP, R
30	M	55	NEN-Pankreas	H	Oct

H = hepatisch, O = ossär, N = nodal, PK = Peritonealkarzinose, P = pulmonal, M = mediastinal
 OP = Operation, Oct = Octreotid, IFA = α -Interferon, RFA = Radiofrequenzablation, R = Radiatio, TACE = Transarterielle Chemoembolisation, Ch = Chemotherapie, LTx = Lebertransplantation

Tabelle 6 – Patientencharakteristika (Stand: 04.10.2013)

Tabelle 7 – Patientencharakteristika (Fortsetzung I)

Patient Nr.	Kumulative Dosis an ^{177}Lu -DOTATATE [GBq] (Jahr des ersten Zyklus)	Anzahl der ^{177}Lu -DOTATATE-Zyklen	Tumoransprechen ≤ 3 Monate nach ^{177}Lu -Therapie	Status praesens (†)
1 ^a	62,4 (2007) ^a	8 ^a	Regredient ^a	Lebt ^a

2 ^b	29,6 (2008) ^b	4 ^b	Konstant ^b	[† (01/13)] ^b
3	37,3 (2012)	5	Regredient	Lebt
4 ^c	29,8 (2010) ^c	4 ^c	Progredient ^c	Lebt ^c (†)
5	29,8 (\leq 2011)	4	Regredient	Lebt
6	29,9 (2012)	4	Progredient	Lebt
7	29,8 (2013)	4	Konstant	Lebt
8	29,8 (2012)	4	Regredient	Lebt
9 ^d	5,6 (2013) ^d	1 ^d	Progredient ^d	† (09/13) ^d
10	29,8 (2012)	4	Konstant	Lebt
11 ^e	14,9 (2011) ^e	2 ^e	Konstant ^e	Lebt ^e
12	30 (2012)	4	Progredient	Lebt
13	24,0 (2012)	4	Regredient	Lebt
14 ^f	22,4 (2012) ^f	3 ^f	Konstant ^f	Lebt ^f
15	7,5 (2012)	1	Progredient	† (03/12)
16	29,7 (2011)	4	Konstant	Lebt
17	29,8 (2008)	4	Konstant	Lebt
18	29,3 (2012)	4	Regredient	Lebt
19	29,8 (2012)	4	Konstant	Lebt
20	17,3 (2007)	4	Regredient	Lebt
21	7,4 (2011)	1	N.B.	Lebt
22	27,8 (2012)	4	Konstant	Lebt
23 ^g	3,7 (2012) ^g	1 ^g	Progredient ^g	† (02/13) ^g
24	7,4 (2013)	1	Konstant	Lebt
25	28,7 (2011)	4	Regredient	Lebt
26 ^h	7,5 (2013) ^h	1 ^h	Progredient ^h	Lebt ^h (†)
27 ⁱ	7,5 (2013) ⁱ	1 ⁱ	Regredient ⁱ	Lebt ⁱ
28	30 (2012)	4	Regredient	Lebt
29 ^j	7,4 (2013) ^j	1 ^j	Progredient ^j	Lebt ^j (†)
30 ^k	14,7 (2012) ^k	2 ^k	Konstant ^k	Lebt ^k

^a Patient Nr. 1 erhielt sechs der acht Zyklen mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (zuletzt (11/11)) an einer auswärtigen nuklearmedizinischen Abteilung

^b Da die Todesursache (Totenschein: Akute respiratorische Insuffizienz) nicht auf die maligne Grunderkrankung zurückgeführt wurde, ist Patient Nr. 2 nicht in die Überlebensanalysen (siehe Ergebnisse) eingegangen.

^c Patient Nr. 4 ist 08/14 verstorben.

^d Es erfolgte kein ⁶⁸Ga-PET/CT nach Durchführung des 1. Zyklus. Im Befundbericht wurde allerdings von einer „deutlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes“ berichtet.

^e Patient Nr. 11: Expektative Behandlung aufgrund von Befundkonstanz

^f Der 4. Zyklus konnte bei Patient Nr. 14 aufgrund einer Thrombozytopenie und Anämie nicht erfolgen. Die Blutwerte sind nach wie vor normal niedrig.

^g Das angegebene Tumoransprechen bezieht sich auf den Z. n. 1. Zyklus.

^h Patient Nr. 26 ist 11/14 verstorben. Das Tumoransprechen bezieht sich auf den Z. n. 1. Zyklus.

ⁱ Das Tumoransprechen bezieht sich auf den 4. Zyklus (07/14).

^j Patient Nr. 29 ist 05/14 verstorben. Das Tumoransprechen bezieht sich auf den Z. n. 1. Zyklus.

^k Aufgrund von Befundkonstanz sind bislang keine weiteren Therapiezyklen erfolgt. Das Tumoransprechen bezieht sich auf den Z. n. 2. Zyklus.

Tabelle 7 – Patientencharakteristika (Fortsetzung I): Der allgemeine Stand entspricht dem 04.10.2013. Das Tumoransprechen sowie der Status praesens beziehen sich auf den Zeitraum bis zum 04.10.2013. Das SUV-basierte Tumoransprechen bezieht sich (wenn nicht anders erwähnt) auf den Z. n. nach 4. Zyklus. Abweichungen hiervon sind unter den Anmerkungen a-k aufgeführt. Sofern nach dem 04.10.2013 ein Todesereignis bekannt geworden ist, wurde dies als (†), andernfalls als „Lebt“, gekennzeichnet und unter a-k näher erläutert (N.B.= Nicht bekannt).

Tabelle 8 – Patientencharakteristika (Fortsetzung II)

Patient Nr.	Ki67-Proliferations-index [%]	Protonenpumpeninhibitoren in der Anamnese	Karnofsky-Performance-Scale [%]	Tumorformel
1	1	Nein (08/13)	90	N.B.
2	N.B.	Nein	70	N.B.
3	1	Nein (02/13)	70	N.B.
4	N.B.	Nein (10/12)	80	T4b N1 M1
5	N.B.	Ja (08/12), (03/12), (03/13)	80	T4 M1
6	N.B.	Ja (07/13)	90	T2 N2 M1b
7	< 5	Ja (11/13)	80	N.B.
8	4	Nein (01/13)	100	T3 N1 M1
9	> 1	Ja (05/13)	70	N.B.
10	N.B.	Nein (10/12), (06/13)	90	T2 N1 M1
11	2	Ja (06/12), (11/11)	100	N.B.

12	N.B.	Ja (07/11), (08/11)	90	N.B.
13	1,5	Ja (07/13)	80	N.B.
14	3	Nein (10/12)	80	N.B.
15	N.B.	Ja (03/12)	N.B.	T2 N3
16	5	Ja (07/13)	80	T4 N1 M1
17	N.B.	Nein (09/12), (07/11)	90	N.B.
18	7	Ja (08/12)	90	N.B.
19	30	Nein (10/13)	80	N.B.
20	N.B.	Nein (04/13)	80	N.B.
21	0,5	Nein (09/11)	90	T3 N1 M0
22	N.B.	Nein (06/13)	80	N.B.
23	30 - 50	Nein	60	pT3
24	≤ 5	Ja (02/12)	70	T2 N1 M1
25	N.B.	Nein	80	N.B.
26	< 10	Nein	70	N.B.
27	5	Ja (09/13)	90	T2 N0 M0
28	N.B.	Ja (03/13)	80	T2 N1 M1
29	N.B.	Nein	70	T3 N1 M1
30	8	Ja (10/12)	80	N.B.

Tabelle 8 – Patientencharakteristika (Fortsetzung II; N.B. = Nicht bekannt)

2.1.2 Auswahlkriterien für die ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE-Therapie

Bei der initialen Indikationsprüfung durch einen Nuklearmediziner galten folgende Punkte als Voraussetzungen der Studieninklusion:

Tabelle 9 – Klinische Voraussetzungen für die Therapie mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Kriterium	
Histologie	Nachweis einer NEN oder eines Karzinoids in inoperabler oder metastasierter Situation
⁶⁸ Ga-DOTATOC-PET/CT	Speicherung im Tumor (Expression von SSTR) nachgewiesen

CT mit Kontrastmittel oder MRT für SWOG	max. 3 Monate alt
Lebenserwartung	> 12 Wochen (bzw. > 3 Monate)
Karnofsky-Index	> 60 %
Nierenfunktionsszintigrafie	normwertige ^{99m}Tc -MAG ₃ -Gesamtclearance sowie normwertige ^{51}Cr -EDTA-Clearance
Kreatinin	< 150 $\mu\text{mol/l}$
Bilirubin (Leberfunktion)	< 3-mal ULN (Upper Limits of Normal; < 66 $\mu\text{mol/l}$)
Albumin (Leberfunktion)	Albumin > 30 g/l (andernfalls ist eine normale Prothrombinzeit erforderlich)
Hämoglobin	> 5,0 mmol/l
Leukozyten (WBC)	$\geq 2 \cdot 10^9/\text{l}$
Thrombozyten	> 100 $10^9/\text{l}$
Einverständniserklärung	zur Kenntnis genommen und unterschrieben
Langwirksame Somatostatinanaloga („kaltes“ Sandostatin®)	vor > 6 Wochen abgesetzt
Kurzwirksame Somatostatinanaloga	vor > 12 Stunden abgesetzt
Hämatologisches Konsil	bei Blutbildveränderungen (insb. MCVB > 105 fl)
EKG (zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz) und Fragebogen zur Lebensqualität	durchgeführt / beantwortet

Tabelle 9 – Klinische Voraussetzungen zur Therapie mit ^{177}Lu -DOTATATE an der KNUK in Rostock (SWOG = Southwest Oncology Group; Kriterien zur Beurteilung des Tumorsprechens)

Bei der erhobenen Medikamentenanamnese wird insbesondere auf nephrotoxische Präparate geachtet, die die Nierenfunktion im Laufe des anstehenden Therapiezyklus zusätzlich beeinträchtigen (z. B. Aminoglykoside) oder falsch hohe Tumormarker (z. B. CgA-Spiegel bei der Einnahme von PPI ²¹⁶) vortäuschen können.

Als Ausschlusskriterien galten an der KNUK:

- Möglichkeit einer kurativen OP
- Abschluss einer OP, RTx oder CTx vor < 3 Monaten
- bestehende Herzinsuffizienz
- Hirnmetastasen

- Schwangerschaft oder Stillperiode
- vorausgegangene Bestrahlung von > 25 % des Knochenmarks.

Die erwähnten Studienkriterien werden drei Monate vor Beginn des folgenden Zyklus neu evaluiert und u. a. durch den Tumormarker CgA ergänzt. Als Standardtherapieregime galten vier ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-Zyklen.

Darüber hinaus wurden folgende laborchemische Parameter bestimmt:

Harnstoff, Harnsäure, Alkalische Phosphatase (AP), Aspartat-Aminotransferase (ASAT), Alanin-Aminotransferase (ALAT), γ -Glutamyltransferase (γ -GT), Na⁺, K⁺, Ca²⁺ sowie die Laktat-Dehydrogenase (LDH) zur Evaluation der Leberfunktion und des Elektrolythaushaltes.

Neben einer hämatologisch-morphologischen Differenzierung im Rahmen eines großen Blutbildes hatte die Bestimmung der Gerinnungswerte (Quick, INR, PTT) sowie die Untersuchung des Patientenurins mittels Urin-Teststreifen im Hinblick auf eventuell vorhandene Erythrozyten, Leukozyten, Harnzylinder und Gesamtprotein zu erfolgen¹.

2.1.3 Stationäre Aufnahme

Folgender Ablauf findet am Tag der stationären Aufnahme zur Vorbereitung der Patienten an der KNUK der Universitätsmedizin Rostock statt:

- Morgens: Kleines, leicht verdauliches Frühstück, um das Risiko erwarteter Nebenwirkungen der PRRT, wie Übelkeit und Erbrechen, möglichst gering zu halten.
- Ca. halbe Stunde vor Beginn der ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE-Therapie: Verabreichung von Antiemetika (Ondansetron 2 mg i. v., Dexamethason 8 mg i. v. und Metoclopramid 20 mg i. v.) sowie einer nierenprotektiven Lösung in Form von 2000 ml Aminosäurelösung mit 2,5 % Arginin sowie 2,5 % Lysin gelöst in 0,9 %-igem NaCl intravenös (Flussrate von ca. 500 ml/h) über 4 Stunden.
- Die Aminosäureinfusionslösung wird nach 20 min um 500 ml einer kolloidalen Infusionslösung (GelaFundin®) erweitert. Die dazugehörigen Flussraten werden gewichtsadaptiert entsprechend den unten aufgeführten Formeln berechnet (exemplarisch dargestellt für ein Patientengewicht von 70 kg) und nach 10 min verlangsamt, um für ebenfalls vier Stunden mit einer entsprechenden Flussrate verabreicht zu werden.

¹ Gemäß Qualitätsmanagementsystem nach DIN EN ISO 9001:2008

Tabelle 10 – Flussraten der nephroprotektiven Aminosäureinfusionslösungen

Kolloidale Infusionslösung (Gelafundin®) mit einer Flussrate über 10 min	Kolloidale Infusionslösung (Gelafundin®) mit einer Flussrate über 4 Stunden
$1 \frac{ml}{kg * h} * 70 kg * 6 = 420 \frac{ml}{h} \quad (1)$	$0,02 \frac{ml}{kg * h} * 70 kg * 60 = 84 \frac{ml}{h} \quad (2)$

Tabelle 10 – Berechnung der Flussraten für die nephroprotektive Aminosäureinfusionslösung (exemplarisch dargestellt für ein Patientengewicht von 70 kg)

Die verabreichte Aktivität des Radiotracers ^{177}Lu -DOTATATE wird individuell anhand des ^{68}Ga -DOTATOC-Uptakes in den Tumorkläsionen, der Nierenfunktion (^{99m}Tc -MAG₃-Clearance für die Festlegung der tubulären Extraktionsrate, die ^{51}Cr -EDTA-Clearance als Anhaltspunkt für die glomeruläre Filtrationsrate sowie Serum-Kreatinin), des jeweiligen Blutbildes, vorausgegangener Behandlungen, des Allgemeinzustandes der Patienten (Karnofsky-Performance Scale) sowie der klinischen Erfahrung im Umgang mit dem besagten Radiotracer, festgelegt. Die verabreichte Aktivität lag standardisiert bei 7,4 GBq. Nach erfolgter Verabreichung des Radionuklids (Flussrate von 88 ml/h, meist für eine halbe Stunde mittels Perfusor) verblieben die Patienten für ca. eine Woche im stationären Kontrollbereich der Therapiestation. Entsprechend diesem Regime wurden von Studienbeginn bis zum Ende des Jahres 2011 acht, im Jahr 2012 25 und von Januar 2013 bis einschließlich September desselben Jahres weitere 25 Therapiezyklen mit ^{177}Lu -DOTATATE durchgeführt.

2.1.4 Nachuntersuchungen

Sechs Wochen nach dem ersten Therapiezyklus mit ^{177}Lu -DOTATATE findet die erste Nachuntersuchung statt, bei der die Laborwerte (Hämatologie, Serumchemie, Gerinnungs- und Urinanalyse) überprüft werden. Ebenso wird nach dem zweiten bis vierten Therapiezyklus verfahren. Weitere Follow-Up-Untersuchungen erfolgen nach drei, sechs, zwölf (hier zusätzlich ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT) sowie nach 18 Monaten.

2.2 Methoden

2.2.1 Radiopharmazeutika²

⁶⁸Gallium-DOTATOC wird für die diagnostischen PET/CT-Aufnahmen im Rahmen einer geplanten ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE-Therapie benötigt. Diese Aufnahmen dürfen nicht länger als 3 Monate vor Therapiebeginn zurückliegen. ⁶⁸Gallium wurde in der KNUK der Universität Rostock mithilfe eines ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga Nuklid-Generators gewonnen (IGG 50, Firma Eckert & Ziegler, Braunschweig). Das dazugehörige DOTA-Peptid wurde bei der Firma Advanced Biochemical Compounds (abx Radeberg) erworben. Beide Komponenten wurden anschließend miteinander konjugiert²¹⁷. Vor Anwendung musste eine radiochemische Reinheit von ≥ 90 % nachgewiesen worden sein.

Vor der Durchführung eines PET/CT-Scans (Gerät Gemini TF 16, Firma Philips) wurde den Patienten eine Dosis von 150-200 MBq intravenös appliziert. Nach einer Wartezeit von ca. 20 min wurden PET/CT-Scans in einem zeitlichen Aufnahmezeitraum von 30 min gewonnen.

¹⁷⁷Lutetium wurde bei der Firma Isotope Technologies Garching GmbH (Garching, Deutschland) erworben und am Tag der Behandlung geliefert. DOTATATE-Azetat wurde von Advanced Biochemical Compounds (abx Radeberg) bereitgestellt. Anschließend erfolgten die Konjugation von ¹⁷⁷Lu und dem DOTA-Peptid sowie die Qualitätskontrollen^{218,219}. Die radiochemische Reinheit lag bei > 99 % (Soll: ≥ 91 % und < 2 % Lu³⁺).

2.2.2 Dosimetrische Analyse

2.2.2.1 Aufnahme der NM-Scans

Die Ganzkörperaufnahmen erfolgten am 1., 3. sowie 6. posttherapeutischen Tag am SPECT/CT Symbia T6 (Fa. Siemens) in der KNUK der Universitätsmedizin Rostock. Somit wurden von jedem Patienten (mindestens) drei Ganzkörper-Scans sowie SPECT-Bilder aufgenommen, die am 1. oder am 3. posttherapeutischen Tag durch ein Low-Dose-CT (1-3 mSv) ergänzt wurden. Die Aufnahmedauer der Ganzkörperaufnahmen (Kopf bis Füße) belief sich auf 20 min.

Folgende Bildprotokolle wurden verwendet:

Für die anterioren sowie posterioren Ansichten der Ganzkörperaufnahmen wurde eine Matrix von 256 x 1024 Pixel genutzt. Die dazugehörige Fenstereinstellung ist im Energiefenster im 1. Peak auf 112 (Breite von 20%) sowie auf 208 keV im 2. Energiepeak (Breite von 12%) definiert. Primär zur aufnahmeinternen Kalibrierung sowie sekundär zur Qualitätskontrolle wurde

² Herstellung erfolgte GMP (= Good Manufacturing Practice)-konform im Reinraum Klasse D (Qualitätsmanagementsystem nach DIN EN ISO 9001:2008)

in allen planaren Bildstudien eine Spritze mit einer bekannten Aktivität an ^{177}Lu zwischen den Beinen der Patienten (innerhalb des Sichtfeldes der Kamera; FOV = Field of View) platziert. Damit die Streustrahlung gering und das Signal-Rauschverhältnis möglichst hoch ausfallen, wurde die „Triple-energy window“-Methode (TEW) zur Streustrahlenkorrektur (SC = Scatter Correction) angewandt (Medical Internal Radiation Dose (MIRD)-Pamphlet Nr. 16²¹⁰). Hierzu wurde oberhalb und unterhalb des Energiefensters eines Foto-Peaks ein Energiefenster zur Erfassung der Streustrahlung definiert, dessen Flächen der Fläche des Foto-Peaks entsprechen. Somit entspricht die Breite des oberen und unteren (Streu-)Fensters jeweils der Hälfte des eigentlichen Foto-Peaks. Die korrigierten (wahren) Zerfälle/Counts C_T gehen aus Formel (3) hervor:

$$C_T = C_{FP} - C_{LS} - C_{US} \quad (3)$$

C_T definiert die Gesamt-Counts (Total Counts), C_{FP} die Counts im Foto-Peak, C_{LS} die Counts im unteren Streufenster (Lower Scatter) und C_{US} die Counts im oberen Streufenster (Upper Scatter).

Zur Gewährleistung einer möglichst genauen Dosimetrie musste eine Schwächungskorrektur durchgeführt werden. Diese erfolgte mithilfe der Conjugate-View-Methode (180°, anterior und posterior; siehe Abbildung 2).

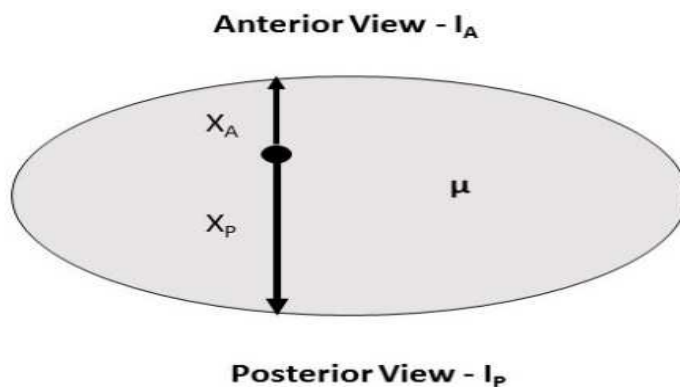


Abbildung 2 –Veranschaulichung der Conjugate-View-Methode in der planaren Bildgebung: Bei Erhalt eines anterioren Scans würde der Transmissionsfaktor (TF) der Photonen mit zunehmender Tiefe exponentiell (4) abnehmen (I_A). Bei Erhalt eines posterioren Scans würde der TF hingegen mit zunehmender Entfernung exponentiell zunehmen (I_P) (X_A = Entfernung zur anterioren Seite; X_P = Entfernung zur posterioren Seite; μ = Schwächungskoeffizient; I = Intensität des Photonenstrahls (aus King und Farncombe²²⁰)).

$$TF = \frac{I_X}{I_0} \text{ oder } TF(X) = \exp(\mu X) \quad (4)$$

Der Transmissionsfaktor (TF) wird durch die unter (4) genannten Formeln beschrieben. Er bezeichnet den Anteil der Strahlenintensität, der vom Absorber transmittiert wird. I_0 steht für die Intensität des Photonenstrahls [Photonen/cm²*sec⁻¹], die auf ein Medium mit der Dicke X einwirkt. Hieraus lässt sich I_X ableiten. μ bezeichnet den linearen Schwächungskoeffizienten des entsprechenden Mediums. Dieser entspricht der fraktionalen Wahrscheinlichkeit, von einer sehr dünnen Schicht des Mediums abgeschwächt zu werden. μ ist abhängig von der physikalischen Dichte, der Ordnungszahl sowie von der Photonenenergie. Das Ziel der Conjugate-View-Methode besteht darin, die Abhängigkeit des TF von der Lokalisation der Quelle mit einer entsprechenden Tiefe innerhalb des Patienten zu reduzieren. Dies kann formell durch die Berechnung des geometrischen Mittels erzielt werden ²²⁰.

Für die SPECT-Scans wurden je 32 Bilder à 25 Sekunden in einer Matrix von 128 x 128 Pixel aufgenommen. Folgende Fenstereinstellungen wurden verwendet:

Tabelle 11 – Fenstereinstellungen des SPECT/CTs Symbia T6 der Fa. Siemens

	Energiefenster [keV]	Breite [%]	
A1	112	20	
B2	208	12	
C3	-	15	(untere Streustrahlung A1)
D4	-	11	(untere Streustrahlung B2)
E5	-	15	(obere Streustrahlung A1)
F6	-	11	(obere Streustrahlung B2)

Tabelle 11 – Übersicht über die Fenstereinstellungen des SPECT/CTs (Symbia T6, Fa. Siemens)

Das an Tag 1 oder 3 aufgenommene Low-Dose CT (120 kV, 50 mAs) diente zum einen der Anwendung von Schwächungskorrekturen und zum anderen zur Organkonturierung. Es deckte die gesamten mit dem SPECT untersuchten Körperregionen ab.

Anschließend wurden die NM-Scans im Hinblick auf Volumen sowie Aktivität der sogenannten „Regions of Interest“ (ROIs) ausgewertet. Die kumulierte Aktivität in jedem ROI wurde bestimmt und konnte für die Abschätzung der Dosis verwendet werden.

Die hierfür erforderlichen Analysen gründen auf dem Schema des MIRD-Komitees ²¹⁰:

$$\overline{D}_{target} = \sum_{sources} \overline{A}_{source} * S_{target \leftarrow source} \quad (5)$$

$$\tau_{source} = \frac{\bar{A}_{source}}{A_0} \quad (6)$$

$$\bar{D}_{target} = A_0 \sum_{sources} \tau_{source} * S_{target \leftarrow source} \quad (7)$$

\bar{D}_{target} steht für die mittlere absorbierte Zieldosis [Gy oder rad], \bar{A}_{source} für die kumulierte Aktivität der Quelle [Bq*sec oder $\mu\text{Ci}\cdot\text{h}$], $S_{target \leftarrow source}$ für die mittlere absorbierte Dosis pro Einheit kumulierter Aktivität [Gy/Bq*sec oder rad/ $\mu\text{Ci}\cdot\text{h}$], τ_{source} für die Verweilzeit (residence time) [sec oder h] und A_0 für die applizierte Aktivität [Bq oder μCi]. Aus Formel (5) und (7) geht hervor, dass die absorbierte Zieldosis von zwei Parametern abhängt ²²¹:

- a) Vom S-Faktor als Zeit-unabhängigen physikalischen Faktor: Dieser stellt eine Radionuklid-spezifische Größe dar, die zudem alters- sowie geschlechtsspezifisch und charakteristisch für das gewählte anatomische Modell ist. Letzteres soll einen bestimmten Patienten oder ein bestimmtes Gewebe repräsentieren ²²².
- b) Von Zeit-abhängigen Faktoren, die durch \bar{A} oder τ verkörpert werden.

Mittels sequentieller Bildakquisition zu drei Zeitpunkten nach Applikation des Radiotracers konnte eine Zeit-Aktivitätskurve ermittelt werden. Die Fläche unter der Kurve ergab die kumulierte Aktivität \bar{A} .

Die Datenprozessierung erfolgte mithilfe der Hybrid-DosimetrieTM-Software der Firma HERMES Medical Solutions (Schweden). Hiermit wurden die absorbierten Organ- und Tumordosen ermittelt.

2.2.2.2 Ermittlung der Kinetik von ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Während die physikalische Halbwertszeit (HWZ; $t_{1/2 \text{ phys.}}$) von ¹⁷⁷Lu bereits bekannt ist (161 h \cong 6,7 d; S. 18) ²²³, wurde die biologische Halbwertszeit ($t_{1/2 \text{ biol.}}$) anhand des Aktivitätsabfalls in Abhängigkeit von der Zeit p. i. bestimmt (S. 120). Mithilfe von Excel (Microsoft Office, 2013) wurde eine monoexponentielle Funktion ermittelt, mit der die $t_{1/2 \text{ biol.}}$ errechnet wurde. Die effektive Halbwertszeit ($t_{1/2 \text{ eff.}}$) geht aus der folgenden Formel hervor ²²⁴:

$$t_{\frac{1}{2} eff.} = \frac{t_{\frac{1}{2} biol.} \times t_{\frac{1}{2} phys.}}{t_{\frac{1}{2} biol.} + t_{\frac{1}{2} phys.}} \quad (8)$$

2.2.2.3 Phantomexperiment zur Gerätekalibrierung

Die erforderlichen Volumina und Aktivitäten wurden mithilfe eines lokal-adaptiven Schwellwertverfahrens anhand der SPECT-Bilder gewonnen. Das zur Gerätekalibrierung durchgeführte Phantomexperiment mit einem Phantom der Firma Biodex Medical Systems (PET Phantom - NEMA 2007/IEC 2008) bestand aus sechs Kugeln mit inneren Durchmessern von 0,1 bis 3,7 cm (0,1 - 1,3 - 1,7 - 2,2 - 2,8 und 3,7 cm), entsprechenden Volumina zwischen 0,52 bis 26,52 ml sowie einem Hintergrundvolumen von 9,7 l. Die Kugeln sollten im nachfolgenden Experiment die Anreicherung von ^{177}Lu -DOTATATE im Tumorgewebe simulieren. Das Hintergrundvolumen wurde mit dem Extrazellulärraum gleichgesetzt.

2.2.2.3.1 Aktivitätsmessungen

Zunächst wurde eine ^{177}Lu -Ausgangsaktivität von ca. 20 MBq im Standard-Probebehälter abgemessen. Die anschließende ^{177}Lu -Aktivitätsbestimmung in einer 2 ml-Spritze ergab eine Aktivität von 8,198 MBq, welche in ein Becherglas mit 200 ml Wasser gegeben wurde. Nach Ermittlung der Differenz (mithilfe der verbliebenen Restaktivität) erhielt man einen tatsächlichen Messwert von 8,169 MBq (ca. 8 MBq/200 ml \triangleq 40 kBq/ml). Nun erfolgte die Injektion in jede der sechs Messkugeln mit Aktivitäten von 0,02 bis 1,08 MBq.

2.2.2.3.2 Hintergrundbefüllung

Die Hintergrundbefüllung des Phantoms erfolgte mit ^{177}Lu (11,5 MBq). Die Differenzbestimmung mithilfe der Restaktivität in der leeren Spritze (1,039 MBq) ergab eine Aktivität von 10,461 MBq/9700 ml (\triangleq 1 kBq/ml).

2.2.2.3.3 Durchführung eines ^{177}Lu -SPECT/CTs

Nach behutsamer Positionierung des Phantoms auf der Patientenliege wurden ein SPECT/CT sowie zwei statische (planare) Aufnahmen von anterior-posterior sowie posterior-anterior zur Simulation einer Ganzkörperaufnahme (Symbia-T6 der Firma Siemens, Scatter Correction, Attenuation Correction) durchgeführt.



Abbildung 3 – NEMA-Phantom 2007/IEC 2008 im SPECT/CT Symbia T6 (Fa. Siemens) in der Universitätsmedizin Rostock

Tabelle 12 – Verwendete Fenstereinstellungen beim Phantomexperiment

	1. Peak	2. Peak
Energiefenster [keV]	112	208
Fensterbreite [%]	20	12
Unteres Streufenster [%]	15	11
Oberes Streufenster [%]	15	10

Tabelle 12 – Fenstereinstellung an der Symbia-T6 (Fa. Siemens) bei der Durchführung des Phantomexperiments

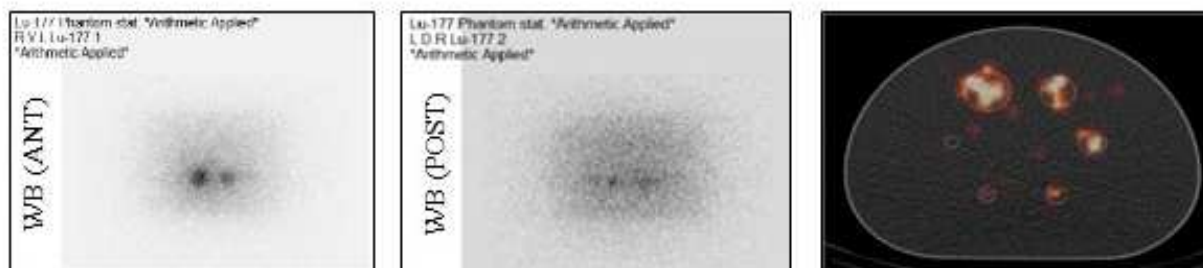


Abbildung 4 – Anteriore (ANT) und posteriore (POST) Ganzkörper- (Wholebody = WB) (links und mittig) und SPECT/CT-Aufnahme(n) (rechts) des NEMA-Phantoms 2007/IEC 2008 in der Universitätsmedizin Rostock

2.2.2.4 Semi-automatisches Dosimetrie-Tool

2.2.2.4.1 Praktische Umsetzung mithilfe der HERMES-Software

Entsprechend der TEW-Technik wurden beide Energiefenster mit dem unteren und oberen Streufenster verrechnet. Im Falle des Radionuklids ^{177}Lu wurden Foto-Peaks von 112 keV (bzw. laut einigen Autoren 113 keV) sowie 208 keV angenommen^{207,225}.

Für die dosimetrische Auswertung wurde das Software Tool „Hybrid-Dosimetry™“ der Firma Hermes Medical Solutions (Schweden) verwendet. Der hierbei verwendete Rechenalgorithmus, basiert auf der OLINDA/EXM®-Software und ist von der FDA (Food and Drug Administration) für den klinischen Gebrauch lizenziert worden²²⁶.

Schritt 1: Auswahl der NM-Scans

Für jeden Patienten wurden drei Ganzkörperscans (mit jeweils anterioren und posterioren Aufnahmen) sowie eine SPECT/CT-Aufnahme des 3. posttherapeutischen Tages ausgewählt und in das Dosimetrie-Interface importiert. Über die Funktion „Synchronize“ konnte eine Fusion zwischen den SPECT/(CT)- und den Ganzkörperaufnahmen erreicht werden. Die weiterführende Datenverrechnung im Hinblick auf diese Überlagerung der Datensätze erfolgte vollautomatisch durch das HERMES Dosimetriemodul.

Schritt 2: Einzeichnen der ROIs

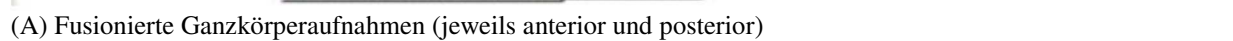
Falls kein SPECT/CT-Scan vorhanden war, wurde für das anschließende manuelle Einzeichnen der ROIs eines der sechs Ganzkörperbilder verwendet. Bei Vorhandensein einer entsprechenden SPECT/CT-Aufnahme konnte dies aber auch hiermit erfolgen.

Das Einzeichnen im Freihandmodus erfolgte mithilfe vorgegebener geometrischer Formen. Begonnen wurde mit dem Markieren des Standards und des Körperumrisses, gefolgt von den Nieren, der Milz, der Leber sowie den Tumorerläsionen. Zum Zwecke der Subtraktion des Hintergrundes („Background Subtraction“) wurde ein ROI in Form eines Rechteckes in den Oberschenkel der Patientenaufnahme platziert. Die Markierung endete mit dem Kopieren der ROIs auf die restlichen Ganzkörperscans über die Funktion „Copy ROIs“.

Nach Erhalt einer Aktivitäts-Zeit-Kurve (y-Achse: Anteil der injizierten Aktivität; x-Achse: Zeit nach Injektion des Radionuklids [h]) konnten auch weitere Ergebnisse eingesehen werden (Organdosen [mGy], Organdosen pro MBq applizierter Aktivität, Organdosen pro totaler effektiver Dosis [mSv] und die totale effektive Dosis pro MBq).

SPECT/CT-Aufnahmen

Da das HERMES-Dosimetriemodul die zusätzliche Verwendung eines SPECT/CTs für dosimetrische Berechnungen erlaubt, konnte dieses zusätzlich verwendet werden, um gesuchte Organe basierend auf anatomischen Dimensionen und nicht etwa aufgrund angezeigter Aktivitäten zu demarkieren und die sich hieraus ergebenden überlappenden Organgrenzen abzuleiten. Auch ermöglichte dies eine genauere Ermittlung der Schwächungskorrektur sowie die Subtraktion des Hintergrundes^{227,228}.



2.2.3 Statistische Berechnungen

Im Rahmen der statistischen Auswertungen wurden in Abhängigkeit des Datenniveaus absolute und relative Häufigkeiten, Mittelwerte und Mediane mit dazugehörigen Standardabweichungen sowie Minima und Maxima berechnet. Zur Adjustierung des Alpha-Fehlers wurde eine Korrektur nach Bonferroni-Holm (kurz: Bonferroni-Korrektur) bei mehrfach ausgewerteten Datensätzen durchgeführt. Statistische Berechnungen und Auswertungen zur eigentlichen Datenanalyse erfolgten mithilfe von SPSS (Scientific Package for Social Science, Version 20.0 für Windows, SPSS, Chicago, IL, USA) sowie mit Excel (Microsoft Office, 2013). Als signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ bezeichnet.

Zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier angewandt. Im Anschluss wurden die definierten Gruppen mittels Log-Rank-Test verglichen. Diejenigen Faktoren, die in den univariaten Analysen signifikante Unterschiede aufwiesen, gingen in die multivariate Berechnung mithilfe der Cox-Regression ein. Hiermit sollte die Aussagekraft jedes einzelnen, zuvor als signifikant befundenen Faktors, im Hinblick auf das Gesamtüberleben untersucht werden.

3 Ergebnisse

3.1 Dosimetrie

3.1.1 Kinetik von ^{177}Lu -DOTATATE (Uptake)

Die Kinetik des applizierten ^{177}Lu -DOTATATEs und sein Abfall in Abhängigkeit der Zeit p. i. wird durch die Abbildung A1 (A-E) (s. Anhang auf S. 120) dargestellt.

Tabelle 13 – Übersicht über die % IA der Organe und Tumorläsionen

	% IA (Mittelwert \pm SD)			
Zeitpunkt p. i. [h]	Nieren	Leber	Milz	Tumorläsionen
0,13	1,6 \pm 0,007 (0,0011-0,034)	0,09 \pm 0,06 (0,0083-0,322)	0,03 \pm 0,01 (0,0019-0,0614)	0,0041 \pm 0,005 (0,0001-0,0306)
46	1,4 \pm 0,022 (0,007-0,191)	0,07 \pm 0,11 (0,0179-0,8507)	0,02 \pm 0,01 (0,0014-0,065)	0,0031 \pm 0,005 (0,0001-0,0353)
124,65	0,06 \pm 0,008 (0,004-0,045)	0,03 \pm 0,04 (0,0037-0,2753)	0,01 \pm 0,03 (0,0008-0,1717)	0,0015 \pm 0,002 (0,0001-0,0171)

Tabelle 13 – Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen (SD). In den Klammern sind die Minima und Maxima dargestellt. In die % IA der Nieren sind sowohl Daten der rechten wie auch der linken Niere eingegangen.

Tabelle 14 – Übersicht über die biologischen und effektiven Halbwertszeiten von ^{177}Lu -DOTATATE

	Nieren	Leber	Milz	Tumorläsionen
$t_{1/2}$ biol. [h]	(24,76)	77,02	138,63	86,64
$t_{1/2}$ eff. [h]	(21,46)	52,1	74,49	56,33

Tabelle 14 – Biologische ($t_{1/2}$ biol.) und effektive Halbwertszeiten ($t_{1/2}$ eff.) von ^{177}Lu -DOTATATE. Beide HWZ der Nieren stehen in Klammern, da hierfür keine passende Exponentialfunktion ermittelt werden konnte (s. Abbildung A1 (A)) auf Seite 120.

3.1.2 Dosimetrische Ergebnisse

Es konnten 49 Therapiezyklen zwischen August 2011 und September 2013 ausgewertet werden. Detaillierte Ergebnisse sind Tabelle A1 (Anhang, S. 116) zu entnehmen. Durchschnittlich betrug die Nierendosis $5,13 \pm 2,12$ Gy ($0,69 \pm 0,29$ mGy/MBq) ($n = 49$). Die Leberdosis lag im

Mittel bei $4,49 \pm 2,49$ Gy ($0,61 \pm 0,34$ mGy/MBq) ($n = 49$) und die Milzdosis bei $14,44 \pm 8,97$ Gy ($1,95 \pm 1,21$ mGy/MBq) ($n = 48$). Zusätzlich wurden insgesamt 68 Tumorerläsionen analysiert. Diese absorbierten durchschnittlich eine Dosis von $31,43 \pm 36,86$ Gy ($4,25 \pm 4,98$ mGy/MBq).

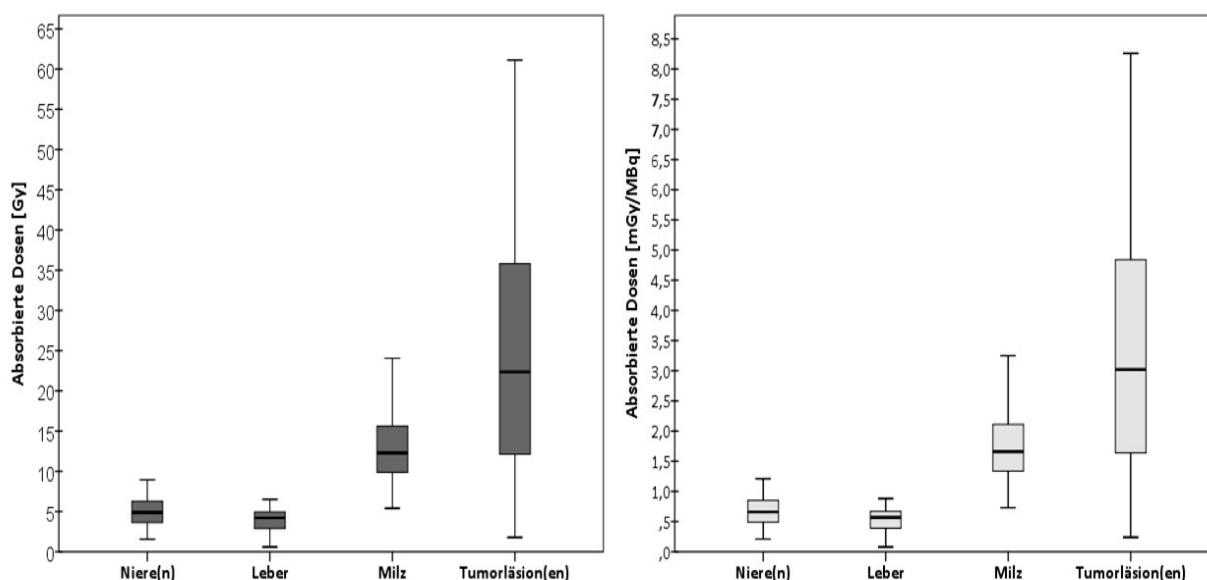


Abbildung 6 – Übersicht und Vergleich der absorbierten Organ- und Tumordosen in [Gy] (links) und in [mGy/MBq] (rechts)

Tabelle 15 – Übersicht über die Organ- und Tumordosen

Errechnete Durchschnittswerte (\pm SD)							
[Gy]				[mGy/MBq]			
Nieren	Leber	Milz	Tumorerläsion(en)	Nieren	Leber	Milz	Tumorerläsion(en)
$5,13 \pm 2,12$	$4,49 \pm 2,49$	$14,44 \pm 8,97$	$31,43 \pm 36,86$	$0,69 \pm 0,29$	$0,61 \pm 0,34$	$1,95 \pm 1,21$	$4,25 \pm 4,98$

Tabelle 15 – Tabellarische Übersicht über die durchschnittlichen Organ- und Tumordosen in [Gy] (links) und in [mGy/MBq] (rechts) sowie die dazugehörigen Standardabweichungen (\pm SD)

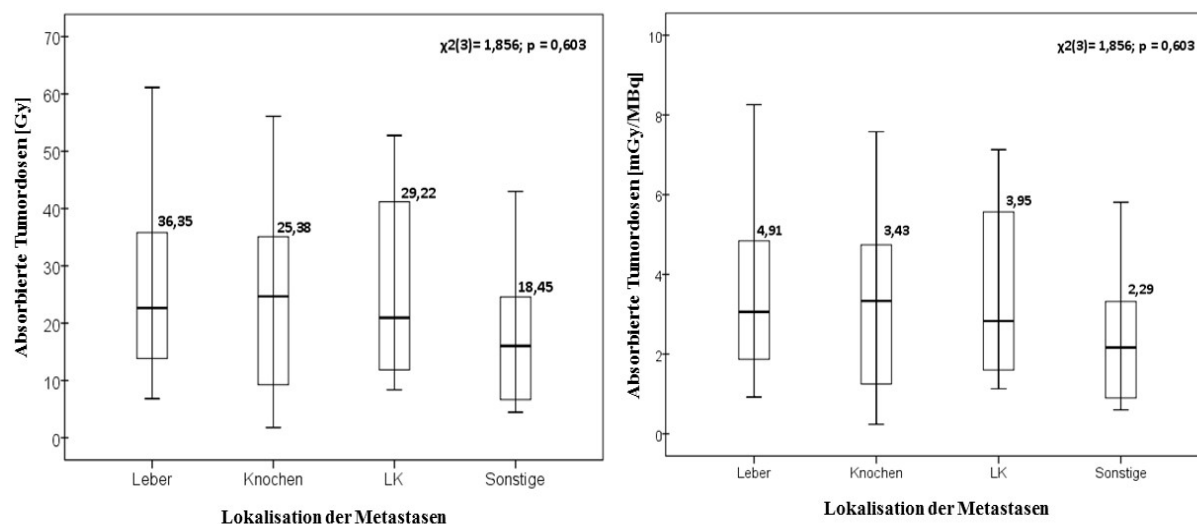


Abbildung 7 – Die absorbierten Tumordosen (links in [Gy] und rechts in [mGy/MBq]) in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation. Werte über den Boxplots stellen Mittelwerte dar. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in der Dosisabsorption zwischen den einzelnen Lokalisationen der Metastasen ($\chi^2(3) = 1,856$; $p = 0,603$) (LK = Lymphknoten).

3.2 Klinische Nachbeobachtungszeit

Die Auswertung innerhalb des klinischen Nachbeobachtungszeitraums erfolgte anhand der am UKR vorliegenden Daten basierend auf der Aktenlage der KNUK Rostock im Sommer/Herbst 2013.

Für die Evaluation des Therapieansprechens und der Nebenwirkungen der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie lag die mediane Nachbeobachtungszeit bei 14,5 Monaten (0-28 Monate). Da bis 02/2015 weitere Todesfälle bekannt geworden sind (s. Patientencharakteristika auf S. 23), wurde zugunsten einer höheren Genauigkeit und Vollständigkeit die Nachbeobachtungszeit auf 26 Monate (7-39 Monate) ausgeweitet (s. Tabelle 16).

Tabelle 16 – Übersicht über die Nachbeobachtungszeiten

Datengut	Mediane Nachbeobachtungszeit [Monate]	Minima und Maxima [Monate]
Therapieansprechen (S. 43 ff.)	14,5	0-28
Nebenwirkungen der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie (S. 46 ff.)		

Überlebensanalysen (S. 51 ff.)	26	7-39
-----------------------------------	----	------

Tabelle 16 – Übersicht über die Nachbeobachtungszeiten innerhalb der vorliegenden Analyse mit ^{177}Lu -DOTATATE

3.3 Therapieansprechen

3.3.1 Klinisches (SUV-basiertes) Therapieansprechen

Mithilfe der Arztbriefe der posttherapeutisch durchgeführten ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CTs lässt sich das Therapieansprechen (SUV (Standardized Uptake Value)-basiert) untersuchen. Dieses kann folglich in die Gruppen RD (Regressive Disease), SD (Stable Disease) und PD (Progressive Disease) eingeteilt werden.

Da das Standardtherapieregime vier Therapiezyklen umfasst, bezieht sich die Einschätzung des Therapieansprechens auf die PET/CT-Untersuchung nach erfolgtem viertem Zyklus. Erfolgte dieser nach Studienende (nach 09/13), wurde er dennoch nachträglich in die Auswertung einbezogen. Folgende Patienten haben keine vier Therapiezyklen erhalten und sind daher nicht in die Auswertung eingegangen (Stand: 02/15): Patienten Nr. 9, 15, 23, 26, 29 (Todesereignis); Patient Nr. 21 (nicht zur Nachuntersuchung erschienen); Patienten Nr. 11 und 30 (exspektative Behandlung aufgrund von Befundkonstanz) und Patient Nr. 14 (4. Zyklus musste wegen einer Thrombozytopenie/Anämie abgesagt werden).

Damit zeigte sich bei zehn Patienten ($n = 21$) ein RD (47,6 %), bei acht Patienten ein SD (38,1 %) und bei drei Patienten ein PD (14,3 %).

Betrachtet man ein SD und ein RD als ein Therapieansprechen, profitierten 18 der 21 Patienten (85,7 %) von der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie.

3.3.2 Biochemisches Therapieansprechen

CgA und Serotonin werden als biochemische Marker für das Verhalten der NEN bzw. als Verlaufsparmeter bestimmt. Bei vielen Patienten erfolgte die hierfür erforderliche prätherapeutische Blutabnahme am gleichen Tag wie die ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie selbst. Daher wurde bei ungenauen Angaben des Datums zur Blutabnahme vom eigentlichen Therapiedatum ausgegangen. Fiel die Blutentnahme auf einen anderen Monat, wurde jeweils der erste Tag des Monats angenommen.

Anhand der Patientenakten konnten prätherapeutisch abgenommene Tumormarker aus Blutentnahmen ermittelt werden, die im Mittel 0,8 Monate (CgA; 0-11 Monate) bzw. 0,5 Monate (Serotonin; 0-11 Monate) vor Therapiebeginn erfolgten. Bei einem Patienten lagen keine prätherapeutischen CgA-Werte vor und bei weiteren fünf Patienten konnten lediglich Werte nach bereits erfolgtem Zyklus ermittelt werden, sodass diese nicht in die Berechnungen eingingen. Damit lag der mediane prätherapeutische CgA-Spiegel bei 400,5 (37,2-32.350) ng/ml. Bei insgesamt fünf Patienten lagen keine prätherapeutischen Serotonin-Werte vor oder die Serotonin-Bestimmung erfolgte nach dem ersten Therapiezyklus, sodass diese Werte nicht in die Berechnungen eingingen. Damit lag der durchschnittliche prätherapeutische Serotonin-Spiegel bei $594,4 \pm 686,9$ ng/ml.

Posttherapeutisch lagen bei fünf Patienten keine Angaben zu CgA-Werten vor und bei zwei Patienten sind die Werte nicht in die Berechnung eingegangen, da die letzte bekannte Blutentnahme noch vor Beendigung des letzten Therapiezyklus bzw. noch vor Studienende erfolgte. Im Mittel erfolgte die Bestimmung des posttherapeutischen CgA-Spiegels 1,3 Monate (0-6 Monate) und die Bestimmung des Serotonins 1,4 Monate (0-6 Monate) nach Abschluss des letzten Therapiezyklus mit ^{177}Lu -DOTATATE. Der hierbei gemessene mediane CgA-Spiegel betrug 311 (58-146.300) ng/ml ($n = 21$, $p = 0,41$). Im posttherapeutischen Verlauf konnten bei elf Patienten keine Serotonin-Werte ermittelt werden. Der mittlere Serotoninspiegel lag bei $475,3 \pm 529$ ng/ml. Der Unterschied zwischen prä- und posttherapeutischen Serotonin-Werten erwies sich trotz der großen Standardabweichung als signifikant ($n = 16$, $p < 0,05$).

Insgesamt hatten 15 von 21 Patienten (71,4 %) durch einen posttherapeutisch gesunkenen CgA-Spiegel und 13 von 16 Patienten (81,3 %) durch einen posttherapeutisch gesunkenen Serotoninspiegel einen klinischen Nutzen von der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie. Beim posttherapeutisch verminderten CgA-Spiegel handelte es sich durchschnittlich um einen Abfall von 38,6 % (3-88,4 %). Der Abfall der Serotonin-Werte betrug im Mittel 37,6 % (1,5-81 %). Zudem konnten 14 Fälle ermittelt werden, wo sowohl die CgA- als auch Serotonin-Werte im prä- und posttherapeutischen Verlauf vorlagen und verglichen werden konnten. Hiervon waren bei 10 Patienten beide Werte (71,4 %) nach Beendigung des letzten studieninternen Zyklus vermindert.

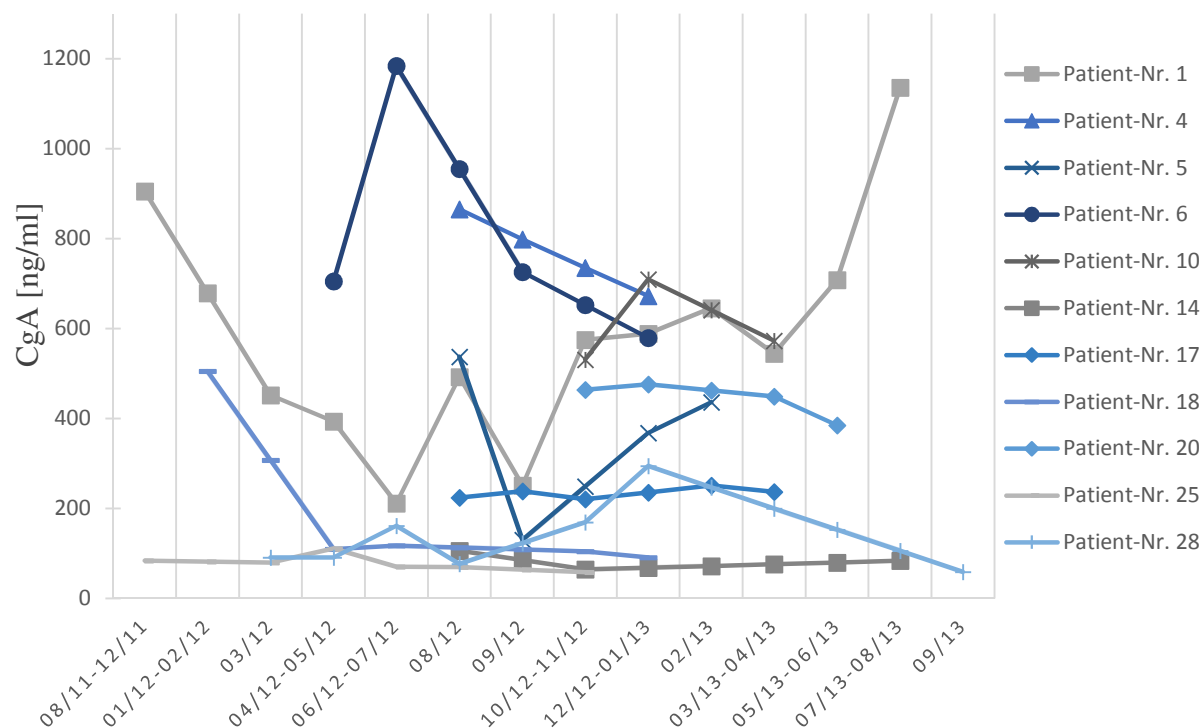


Abbildung 8 – CgA-Werte von elf behandelten Patienten während der Studienlaufzeit (08/11-09/13). Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da ansonsten die vorliegende Darstellung im Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.

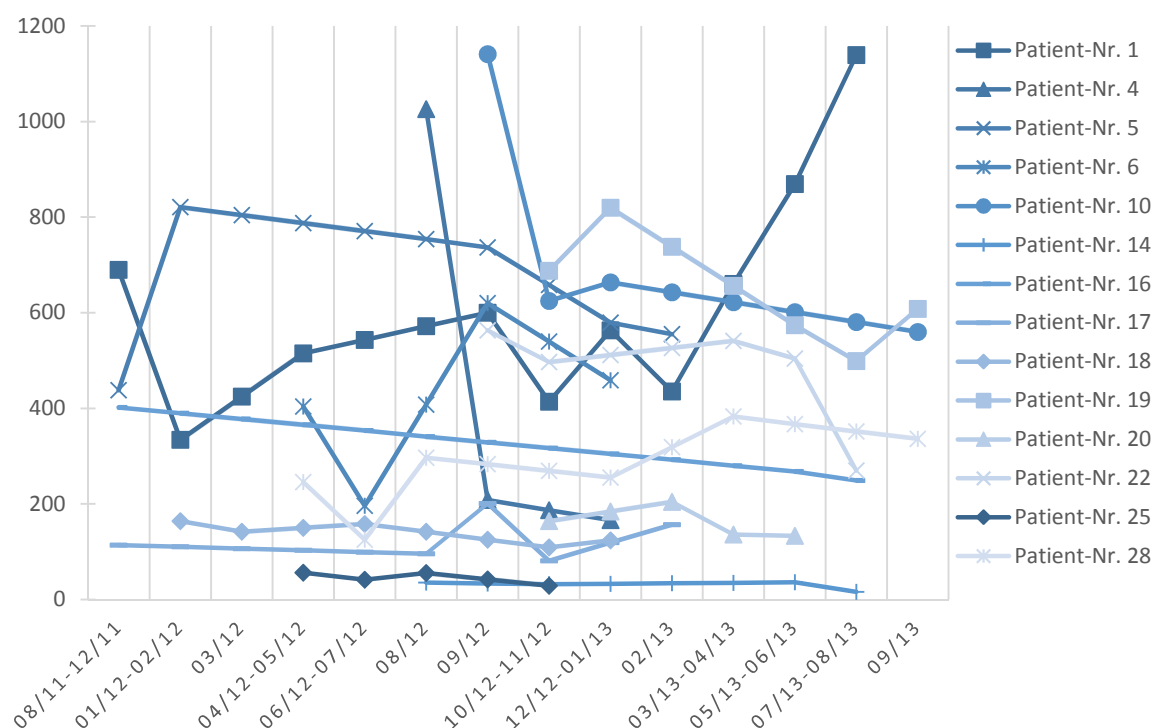


Abbildung 9 – Die Serotonin-Werte von 14 Patienten während der Studienlaufzeit (08/11-09/13). Einzelne fehlende Zwischenwerte wurden interpoliert, da ansonsten die vorliegende Darstellung im Übersichtsdiagramm nicht möglich gewesen wäre.

3.3.2.1 Einflüsse von Protonenpumpenhemmern (PPI) auf den CgA-Wert

Bei insgesamt 14 Patienten (46,7 %) ist in der Anamnese eine Einnahme von PPI bekannt. Bei einem dieser Patienten konnten die CgA-Werte nicht ermittelt werden, da er während der Studienlaufzeit verstorben ist. Die mediane zeitliche Differenz zwischen CgA-Bestimmung und dem Datum der Medikamentenanamnese betrug einen Monat (0-21 Monate). Beim Vergleich der Mittelwerte in beiden Patientengruppen (mit und ohne PPI-Anamnese) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,395$; $n = 29$).

3.4 Nebenwirkungen der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie

3.4.1 Hämatotoxizität

3.4.1.1 Auswirkungen auf die Hämoglobin (Hb)-, Thrombozyten- und Leukozytenwerte

Um die Auswirkungen der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie auf das Knochenmark zu bestimmen, wurden Laborparameter (Hämoglobinspiegel, Thrombozyten- und Leukozytenzahl) im posttherapeutischen Verlauf mit prätherapeutischen Werten (zu Beginn der Studie (08/11)) verglichen.

Die Anzahl der laborchemisch erfassten Patienten nahm bis Studienende (einschließlich 09/13) entweder durch einen letalen Krankheitsausgang oder durch Nichterscheinen vonseiten der Patienten kontinuierlich ab. Die prätherapeutischen Blutwerte werden routinemäßig vor Therapiebeginn abgenommen und beziehen sich auf den ersten Zyklus innerhalb der Studie. Die posttherapeutischen Werte beziehen sich auf den letzten Zyklus, der bis einschließlich 09/13 an der KNUK durchgeführt wurde.

Für Therapiezyklen mit ^{177}Lu -DOTATATE liegt der prätherapeutische, durchschnittliche Hämoglobinspiegel bei $7,7 \pm 0,9$ mmol/l, die mittlere Thrombozytenzahl bei 248 ± 89 10^9 /l und die mittlere Leukozytenzahl bei 7 ± 2 10^9 /l. Ein Patient ist innerhalb der Studienlaufzeit (08/11 bis inklusive 09/13) verstorben und ein weiterer nicht zur Nachuntersuchung erschienen, sodass ihre posttherapeutischen Laborwerte nicht in die Statistik eingingen. Nach Abschluss des letzten studieninternen Therapiezyklus betrug der durchschnittliche Hämoglobinspiegel $7,44 \pm 0,88$ mmol/l und war somit 3 % geringer als zu Studienbeginn ($n = 28$, $p = 0,375$). Die posttherapeutische Thrombozytenzahl fiel signifikant geringer aus und lag bei 198 ± 77 10^9 /l ($p < 0,001$). Die durchschnittliche Thrombozytenzahl fiel damit im Verlauf der Studie um ca. 20 %. Die mittlere Leukozytenzahl war mit $5,16 \pm 1,66$ 10^9 /l ebenfalls vermindert. Der Unterschied dieses Abfalls (26 %) war hoch signifikant ($p < 0,001$).

Die Verläufe der beschriebenen Laborwerte im prä- und posttherapeutischen Status sind in Abbildung 10 (A-C) dargestellt.

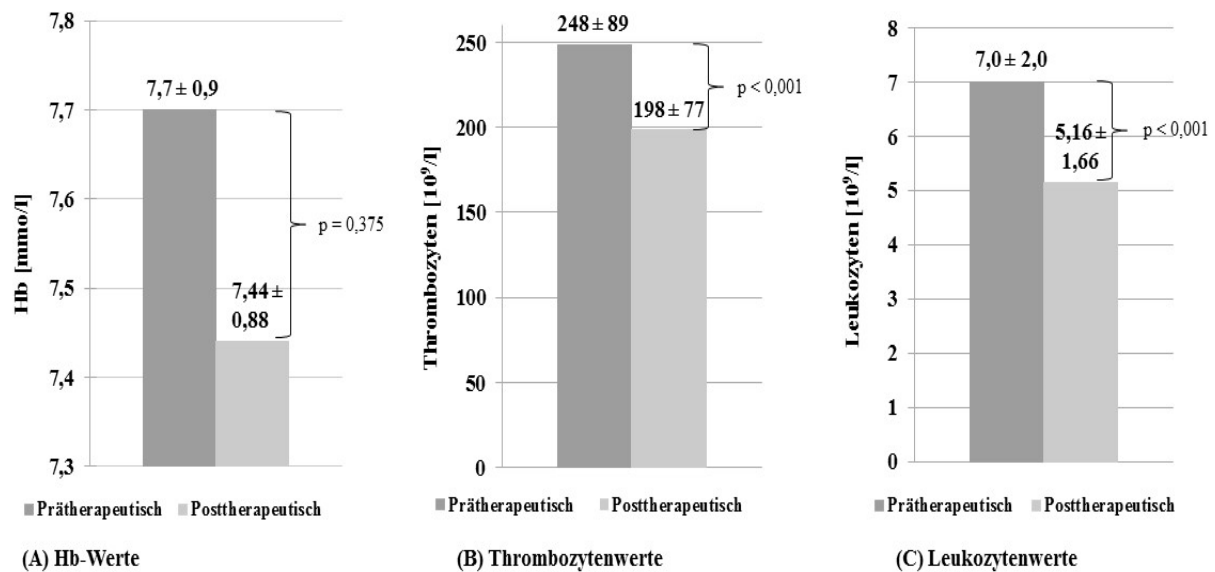


Abbildung 10 (A-C) – Die Hämoglobin- sowie Thrombozyten- und Leukozytenwerte der behandelten Patienten im prä- und posttherapeutischen Vergleich. Die Werte über den Balken stellen Mittelwerte dar. Insgesamt fallen in allen drei Kategorien posttherapeutisch verminderte Werte auf.

3.4.1.2 Hämatotoxizitätsskalierung laut National Cancer Institute, NIH, Bethesda, USA – „Common Toxicity Criteria“ (CTC)

Für die aufgeführten Laborparameter besteht nach Anwendung der „Common Toxicity Criteria“ (CTC) und der allgemein gültigen Referenzbereiche bei 18/30 (60 %) Patienten bereits vor Studieneintritt eine gestörte Hämatopoese in mindestens einem Blutparameter. Posttherapeutisch finden sich reduzierte Werte in 75 % (n = 28) der Fälle.

3.4.1.2.1 Hb-Werte nach CTC

Vor der Teilnahme an der ^{177}Lu -DOTATATE-Studie zeigten sich bereits bei 17 von 30 untersuchten Patienten verminderte Hb-Werte. Laut den CTC lag hiervon bei 15 Patienten ein Grad 1 und bei zwei Patienten ein Grad 2 vor. Bei drei der 17 Patienten handelte es sich um eine reversible Blutbildungsstörung. Nach Beendigung des letzten Therapiezyklus wiesen 19 Patienten (n = 28) eine Anämie auf. In 5 der 19 Fälle ist die Anämie neu aufgetreten und in zwei Fällen lagen keine Hb-Befunde vor. Posttherapeutisch lag in 17 der 19 Fälle ein Toxizitätsgrad 1 und in zwei Fällen -grad 2 vor.

3.4.1.2.2 Thrombozytenzahl nach CTC

Vor der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie wiesen zwei von 30 untersuchten Patienten eine Thrombozytopenie auf. In beiden Fällen handelte es sich um einen CTC-Grad 2. Eine posttherapeutisch neu aufgetretene oder verschlechterte Thrombozytopenie wurde in acht von 28 untersuchten Patienten beobachtet. Bei einem dieser acht Patienten musste bei einer massiv erniedrigten Thrombozytenzahl von $46 \cdot 10^9/\text{l}$ (CTC-Grad 3) der geplante vierte Zyklus verschoben werden. Für zwei Patienten waren keine Thrombozytenwerte nach Studienende zu ermitteln.

3.4.1.2.3 Leukozytenzahl nach CTC

Vor der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie zeigte kein Patient eine Leukozytopenie. Allerdings lag in vier Fällen eine leichte Leukozytose vor, die in drei Fällen reversibel war. Bei einem dieser vier Patienten lagen keine Leukozytenwerte nach dem letzten Therapiezyklus vor. Posttherapeutisch kam es in fünf Fällen ($n = 28$) zu einer Verschlechterung oder zu einem Neuauftreten einer Leukozytopenie. Bei zweien dieser fünf Patienten handelte es sich um eine Leukozytopenie Grad 1, in weiteren zwei Fällen um einen Grad 2 und in einem Fall um eine Leukozytopenie Grad 3. Für zwei Patienten konnten keine posttherapeutischen Leukozytenzahlen ermittelt werden.

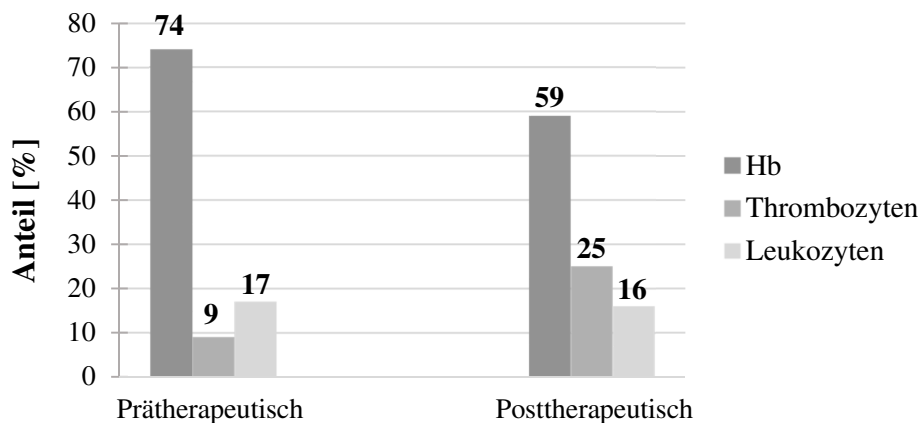


Abbildung 11 – Relative Häufigkeiten pathologischer Blutbildveränderungen vor Studienbeginn und nach Beendigung der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapiezyklen (Mehrfachnennungen möglich)

3.4.1.3 Verhältnis von verabreichter Dosis zu den beobachteten Blutbildveränderungen

Insgesamt konnte anhand der Patientenakten eine durchschnittliche kumulative Dosis an ^{177}Lu -DOTATATE von $22,8 \pm 12,7 \text{ GBq}$ ermittelt werden. Bei Betrachtung der aufgetretenen hämatologischen Veränderungen, die nach Abschluss des letzten Therapiezyklus mit ^{177}Lu -DOTATATE beobachtet wurden, fiel auf, dass verminderte Hämoglobin-Werte ($n = 19$) bei einer

durchschnittlichen kumulativen Dosis von $25,1 \pm 13,1$ GBq (3,7-62,4 GBq) auftraten. Im Vergleich dazu wiesen Patienten ohne posttherapeutisch aufgetretene Anämien ($n = 9$) eine durchschnittliche kumulative Dosis von $21,4 \pm 11,1$ GBq (5,6-29,8 GBq) auf. Eine posttherapeutisch aufgetretene Thrombozytopenie ($n = 8$) war mit einer mittleren kumulativen Dosis von $28,6 \pm 4,8$ GBq (22,3-37,3 GBq) assoziiert. Patienten, die am Ende der Studie eine unauffällige Blutplättchenzahl aufwiesen ($n = 20$), erhielten eine kumulative Dosis von $22 \pm 14,1$ GBq (3,7-62,4 GBq). In fünf von 28 Fällen zeigte sich nach Studienende ein Abfall der Leukozytenzahlen. Diese Patienten erhielten eine durchschnittliche kumulative Dosis von $26,4 \pm 8,5$ GBq (14,7-37,3 GBq). Patienten ohne derartige leukozytäre Veränderungen ($n = 23$) erhielten im Mittel eine kumulative Dosis von $23,4 \pm 13,2$ GBq (3,7-62,4 GBq).

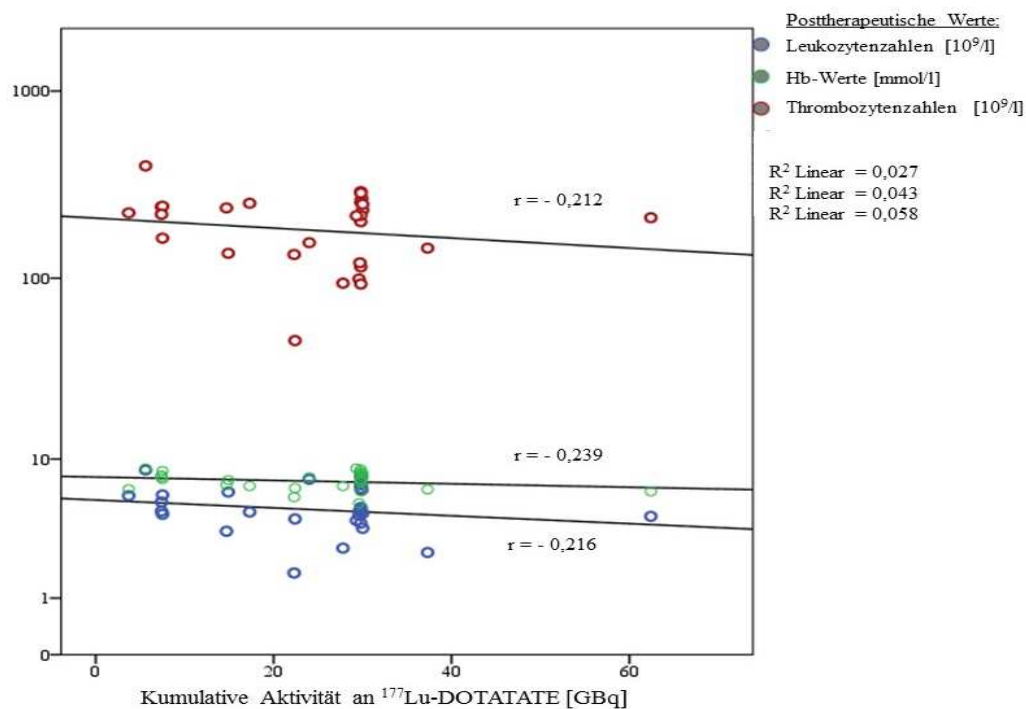


Abbildung 12 – Halblogarithmische Darstellung der Veränderungen der Hb- (grün), Leukozyten- (blau) und Thrombozytenwerte (rot) in Abhängigkeit von der kumulativen applizierten Aktivität an ^{177}Lu -DOTATATE [GBq]. Bei allen drei Parametern zeigt sich eine negative Korrelation (s. Pearson-Korrelationskoeffizient r). Die in die Berechnungen eingegangenen Werte entsprechen den posttherapeutischen Werten des letzten studieninternen Zyklus.

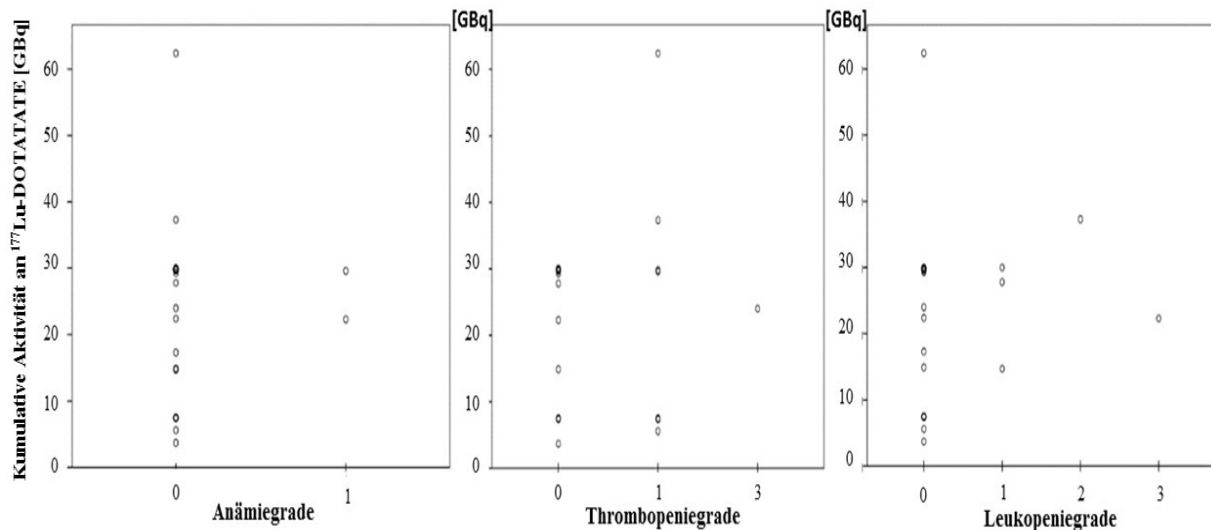


Abbildung 13 – Assoziation der kumulativen applizierten Aktivität (y-Achse in [GBq]) mit dem Auftreten hämatotoxischer Nebenwirkungen nach dem letzten studieninternen Therapiezyklus (n = 28). Die Einteilung erfolgte entsprechend den CTC-Kriterien in die Grade 0-4 mit den Anämie- (links), den Thrombopenie- (Mitte) und den Leukopeniegraden (rechts). Zur besseren Übersichtlichkeit wurden einige Grade in der Abbildung nicht aufgeführt, da keine Patienten derartige Veränderungen aufwiesen.

3.4.2 Nephrotoxizität

Der mittlere Serumkreatininwert betrug nach Abschluss des letzten studieninternen Therapiezyklus $107,91 \pm 91,1 \mu\text{mol/l}$ und war somit 1 % höher als der mittlere Ausgangswert zu Beginn der Studie (n = 28, p = 0,94). Für zwei Patienten lagen keine Kreatininwerte nach Abschluss der Studie vor, sodass hier keine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) errechnet werden konnte.

Nach Berechnung der GFR mithilfe der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) und der Stadieneinteilung zur chronischen Niereninsuffizienz nach der NKF (National Kidney Foundation) konnten die detaillierten Ergebnisse aus Tabelle A2 (Anhang S. 118) beobachtet werden.

Die durchschnittliche GFR betrug vor Studienanfang $75,3 \pm 34 \text{ ml/min}$. Dies würde einem NFK-Stadium 2 entsprechen. Nach Abschluss der Studie konnte eine minimal verminderte mittlere GFR von $72,2 \pm 29,4 \text{ ml/min}$ verzeichnet werden (n = 28, p = 0,94). Abbildung 14 zeigt die Auswertung der prä- und posttherapeutischen Häufigkeitsverteilung der Niereninsuffizienz-Stadien laut NFK.

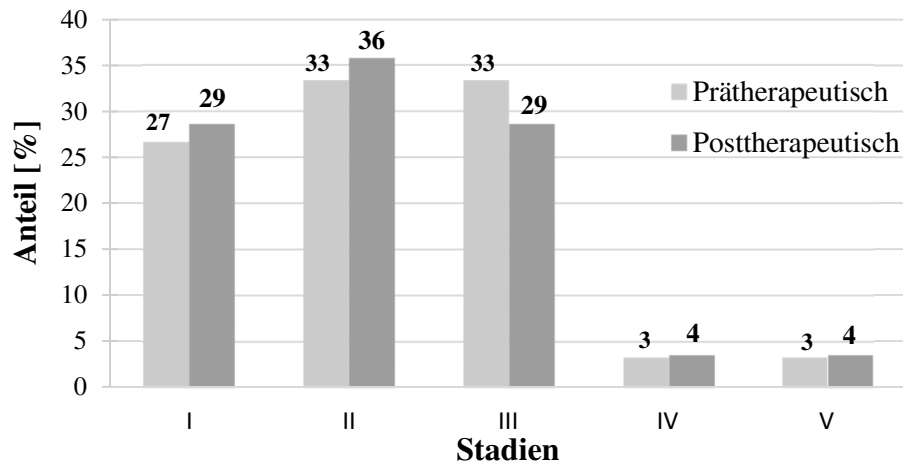


Abbildung 14 – Prozentuale Häufigkeitsverteilung der Niereninsuffizienzstadien (laut NFK) im prä- und posttherapeutischen Vergleich. Es gilt zu beachten, dass die Häufigkeiten zur besseren Übersichtlichkeit gerundet wurden.

3.5 Evaluationen des Gesamtüberlebens nach der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie

3.5.1 Gesamtüberleben

Als Stichtag zur Überlebensanalyse galt der 04.10.2013. Bei den Patienten Nr. 4 (08/14), 26 (11/14) und 29 (05/14) sind nachträglich noch Todesfälle bekannt geworden (s. Klammern). Diese sind zusätzlich in die Überlebensanalysen eingeflossen, da sie mit der bestehenden malignen Grunderkrankung assoziiert waren. Bei Patient Nr. 2 (01/13) war das Todesereignis nicht als tumorassoziiert zu werten, sodass es nicht in die Überlebensanalysen einging.

Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten (7-39) verstarben sechs Patienten an ihrer zugrunde liegenden Tumorerkrankung. Die 2-JÜR betrug 93,1 % und die 3-JÜR 82,8 % (n = 29) (s. Abbildung 15).

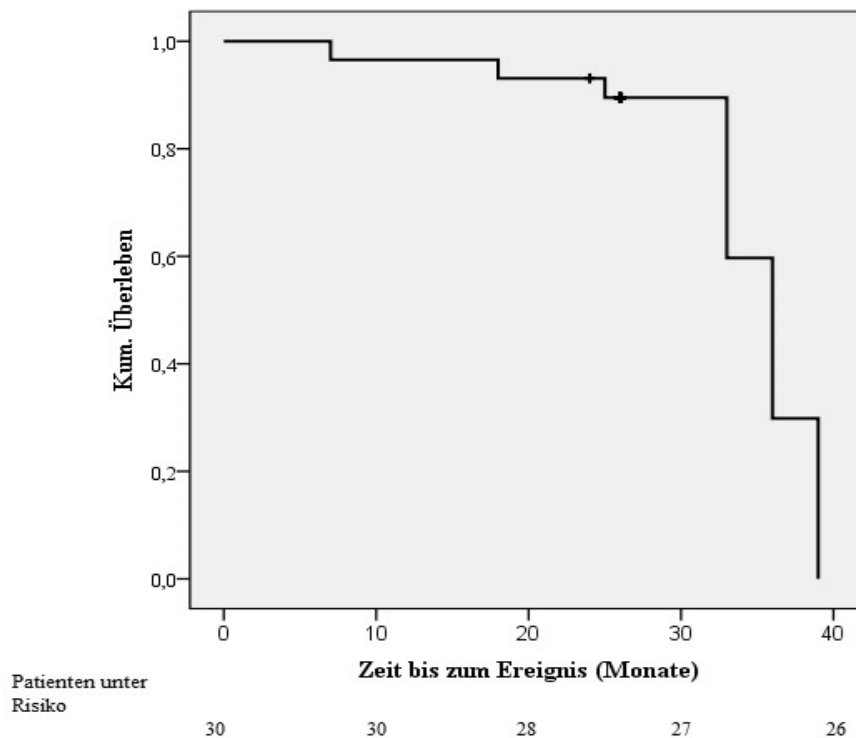


Abbildung 15 – Gesamtüberlebensanalyse nach Kaplan-Meier ($n = 29$). Während der medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten verstarben sechs Patienten an ihrer zugrunde liegenden Tumorerkrankung. Die Kreuze im Diagramm entsprechen den zensierten Fällen.

3.5.2 Univariate Analysen zum Überleben

Folgende Einflussfaktoren wurden analysiert und sollen nachfolgend dargestellt werden: Therapieansprechen, Alter der Patienten (Stand: erster durchgeführter, studieninterner Zyklus), Geschlecht der Patienten, Anzahl und Art der durchgeführten Vorbehandlungen, Karnofsky-Index (KI; $< 80\%$ vs. $\geq 80\%$), Body-Mass-Index bei Therapie (BMI), T-Kategorie der NEN, Ki67-Index, die Anzahl der durch Metastasen betroffenen Organsysteme, die Lokalisation möglicher Metastasen und die absorbierte Organ- und Tumordosis.

Kaplan-Meier-Überlebensanalysen, die signifikante Einflüsse auf das Überleben zeigten, sind im Folgenden dargestellt. Kaplan-Meier-Überlebensanalysen nicht-signifikanter Einflussfaktoren sind im Anhang ab Seite 121 aufgeführt.

3.5.2.1 Überleben in Abhängigkeit vom Therapieansprechen

Patienten der Gruppen RD oder SD verzeichneten innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums keinen Todesfall. Dagegen kam es bei PD-Patienten zu insgesamt sechs Todesfällen, die der malignen Grunderkrankung geschuldet waren. Die Patienten Nr. 2 (nicht tumorassoziiertes Todesereignis) und Nr. 21 (nicht zur Nachuntersuchung erschienen) sind bei dieser Auswertung

nicht in die Berechnungen eingegangen ($n = 28$). Es ergaben sich signifikante Unterschiede innerhalb der drei Gruppen RD, SD und PD ($p = 0,014$; Log-Rank-Test). Der paarweise Vergleich ergab im Hinblick auf ein verkürztes Überleben bei PD-Patienten (nach Bonferroni-Korrektur) eine Tendenz zur Signifikanz (s. Tabelle 17).

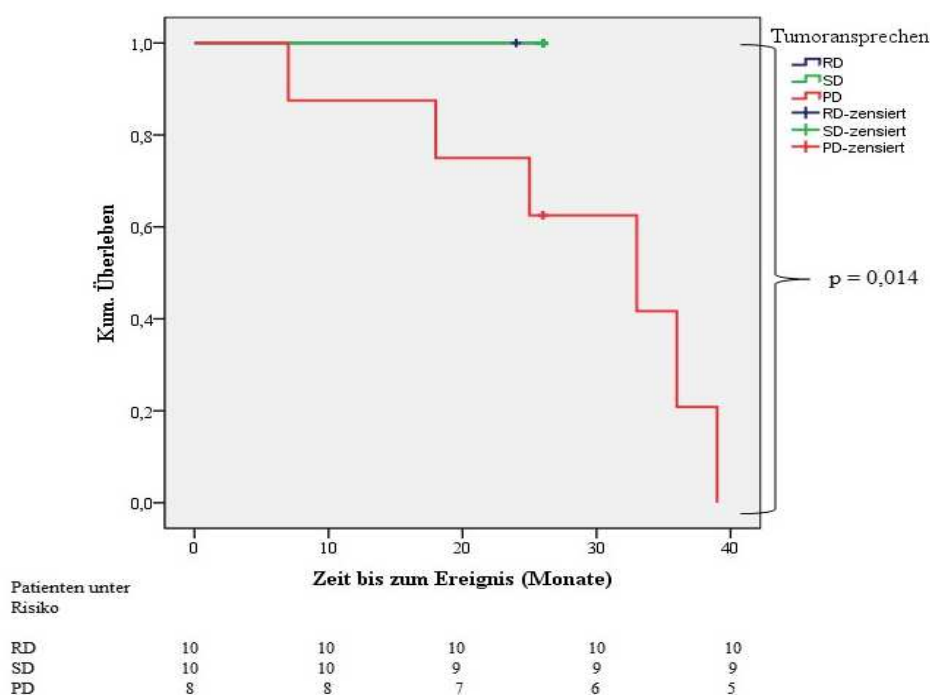


Abbildung 16 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Tumoransprechen. In den Gruppen RD und SD wurden keine Todesbefälle beobachtet, während in der Gruppe PD sechs Patienten verstarben. Die Kreuze im Diagramm entsprechen den zensierten Fällen.

Tabelle 17 – Paarweiser Vergleich zum Therapieansprechen

Paarweiser Vergleich		Log-Rank-Test
Gruppe	Gruppe	p-Wert
SD	PD	0,038
PD	RD	0,041

Tabelle 17 – Paarweiser Vergleich zum Therapieansprechen. Der Vergleich zwischen der Gruppe RD und SD ist nicht erfolgt, da in diesen beiden Gruppen keine Todesfälle verzeichnet wurden. Die Unterschiede zwischen der Gruppe PD und RD/SD zeigten nach Bonferroni-Korrektur eine Tendenz zur Signifikanz (als statistisch signifikant galt nach Bonferroni-Korrektur $p < 0,025$).

3.5.2.2 Überleben in Abhängigkeit vom Alter der Patienten (< 60 Jahre versus \geq 60 Jahre)

Zum Zeitpunkt der Durchführung des ersten studieninternen Therapiezyklus mit ^{177}Lu -DOTA-TATE waren elf Patienten (36,7 %) jünger als 60 Jahre. Entsprechend waren zu diesem Zeitpunkt 19 Patienten (63,3 %) \geq 60 Jahre alt. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($p = 0,827$; Log-Rank-Test). Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ist als Abbildung A2 im Anhang aufgeführt (S. 121).

3.5.2.3 Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

Von den 30 betrachteten Patienten handelte es sich in 46,7 % ($n = 14$) um Frauen und in 53,3 % um Männer ($n = 16$). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern ($p = 0,851$; Log-Rank-Test). Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ist dem Anhang (S. 121) zu entnehmen.

3.5.2.4 Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der durchgeführten Vorbehandlungen

Die Anzahl der unterschiedlichen therapeutischen Ansätze (OP, Radiochemotherapie, TACE etc.) vor Anwendung der PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE wurden im Hinblick auf mögliche Auswirkungen auf das Überleben untersucht. Tabelle 18 stellt die Verteilung im Patientenkollektiv dar. Die Gesamtanalyse zeigte keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,174$; Log-Rank-Test). Es konnten keine signifikanten Unterschiede im paarweisen Vergleich ermittelt werden (s. Tabelle 19). Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ist dem Anhang (S. 122) zu entnehmen.

Tabelle 18 – Übersicht über die Anzahl der durchgeführten Vorbehandlungen und die Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv

Anzahl durchgeführter Vorbehandlungen	n	% von n (n = 30)
Keine	3	10
1	11	36,7
2	9	30
≥ 3	7	23,3
Gesamt	30	100

Tabelle 18 – Anzahl der durchgeführten Vorbehandlungen bzw. Therapiemethoden und die dazugehörige prozentuale Verteilung im Patientenkollektiv

Tabelle 19 – Paarweiser Test auf Signifikanz (Anzahl der Vorbehandlungen)

Paarweiser Vergleich		Log-Rank-Test
Anzahl der Therapiemethoden	Anzahl der Therapiemethoden	p-Wert
Keine	1	0,068
Keine	2	0,442
Keine	≥ 3	0,666
1	2	0,137
1	≥ 3	0,097
2	≥ 3	0,381

Tabelle 19 – Anzahl der durchgeführten Vorbehandlungen im paarweisen Vergleich. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($n = 29$). Nach Bonferroni-Korrektur galten p-Werte $< 0,008$ als signifikant.

3.5.2.5 Überleben in Abhängigkeit von der Art der Vorbehandlungen

Die Operation spielt als kurative Therapiemethode in der Behandlung NEN eine zentrale Rolle. Daher sollte im Folgenden das Überleben in Abhängigkeit von der Art der durchgeführten Vorbehandlungen untersucht werden. Im Gesamt- wie auch im paarweisen Vergleich bestanden keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 21) ($p = 0,467$; Log-Rank-Test). Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ist dem Anhang (S. 122) zu entnehmen.

Tabelle 20 – Übersicht zu den Arten der Vorbehandlung und die Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv

Art der durchgeführten Vorbehandlungen	n	% von n ($n = 30$)
Keine	3	10
Nur OP	9	30
OP und weitere Therapiemethoden	13	43,3
Andere Therapiemethoden	5	16,7
Gesamt	30	100

Tabelle 20 – Übersicht zu den Arten der Vorbehandlungen und die Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv

Tabelle 21 – Paarweiser Test auf Signifikanz (Arten der Vorbehandlungen)

Paarweiser Vergleich		Log-Rank-Test
Art der Therapiemethode(n)	Art der Therapiemethode(n)	p-Wert
Keine	Nur OP	0,102
Keine	OP und weitere Therapiemethoden	0,307
Keine	Andere Therapiemethoden	0,777
Nur OP	OP und weitere Therapiemethoden	0,386
Nur OP	Andere Therapiemethoden	0,180
OP und weitere Therapiemethoden	Andere Therapiemethoden	0,685

Tabelle 21 – Arten der Vorbehandlungen im paarweisen Vergleich. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (n = 29). Nach Bonferroni-Korrektur galten Werte < 0,008 als signifikant.

3.5.2.6 Überleben in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index (KI; < 80 % versus \geq 80 %)

Der Median des KI im Patientenkollektiv lag bei 80 % (60-100 %): Sieben Patienten wiesen einen KI von < 80 % und 22 einen KI von \geq 80 % auf (n = 29). Ein Patient konnte aufgrund fehlender Informationen nicht bei dieser Auswertung berücksichtigt werden. Im Vergleich beider Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied (p = 0,110; Log-Rank-Test). Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ist dem Anhang (S. 123) zu entnehmen.

3.5.2.7 Überleben in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI)

Das Patientenkollektiv wurde entsprechend allgemein gültiger WHO-Kriterien in zwei Gruppen eingeteilt ²²⁹: 18 Patienten (60 %) wiesen zum Therapiezeitpunkt einen BMI von < 25 und 12 (40%) einen BMI \geq 25 kg/m² auf. Im Gesamtvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied mit Auswirkungen auf das Überleben (p = 0,790; Log-Rank-Test). Die Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ist dem Anhang (S. 123) zu entnehmen.

3.5.2.8 Überleben in Abhängigkeit der Tumorausdehnung (T-Kategorie der NEN)

Bei 43,3 % (n = 13) der Patienten konnte anhand der Akten eine Tumorformel ermittelt werden. Hiervon zeigte sich bei sechs Patienten (46,2 %) ein T2-, bei vieren (30,8 %) ein T3- und bei drei Patienten (23,1 %) ein T4-Tumorstadium. Im Gesamtvergleich zeigten die verschiedenen

Tumorstadien keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Überleben ($p = 0,433$; Log-Rank-Test). Der paarweise Vergleich zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 22). Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ist dem Anhang (S. 124) zu entnehmen.

Tabelle 22 – Paarweiser Test auf Signifikanz (T-Stadium der TNM-Klassifikation)

Paarweiser Vergleich		Log-Rank-Test
Tumorstadium	Tumorstadium	p-Wert
T2	T3	0,824
T2	T4	0,480
T3	T4	0,187

Tabelle 22 – T-Kategorien im paarweisen Vergleich. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Tumorstadien. Nach Bonferroni-Korrektur galten Werte mit $p < 0,017$ als signifikant.

3.5.2.9 Überleben in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus (N-Status)

Bei elf von 30 Patienten konnte der Lymphknotenstatus ermittelt werden. Patient Nr. 2 ist trotz des Todesereignisses nicht in die Berechnungen eingegangen (nicht tumorassoziiert). Die Verteilung im Patientenkollektiv kann Tabelle 23 entnommen werden. Bei Patienten mit N2- oder N3-Status war die Überlebenszeit signifikant kürzer als bei Patienten mit N1-Status ($p = 0,046$). Nach einer Bonferroni-Korrektur ($p < 0,025$) ist hierbei lediglich eine Tendenz zur Signifikanz erkennbar. Im Gesamtvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,138$; Log-Rank-Test). Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in dem Anhang (S. 124) zu entnehmen.

Tabelle 23 – Übersicht über den Lymphknotenstatus bzw. über das N-Stadium und die Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv

Lymphknotenstatus laut Tumorformel	n	% von n (n = 30)
N0	1	3,3
N1	8	26,7
N2 oder N3	2	6,7
Unbekannt	19	63,3
Gesamt	30	100

Tabelle 23 – Lymphknotenstatus und die dazugehörige Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv (inklusive Patient Nr. 2)

Tabelle 24 – Paarweiser Test auf Signifikanz (N-Stadium der TNM-Klassifikation)

Paarweiser Vergleich		Log-Rank-Test
Lymphknotenstatus	Lymphknotenstatus	p-Wert
N0	N2 oder N3	0,480
N1	N2 oder N3	0,046

Tabelle 24 – Unterschiedlicher Lymphknotenstatus im paarweisen Vergleich. Das Überleben bei Patienten mit N2- oder N3-Status schien im Vergleich zu denjenigen mit N1-Status signifikant verkürzt. Nach Bonferroni-Korrektur ($p < 0,025$) ergaben sich allerdings keine signifikanten Unterschiede (Tendenz zur Signifikanz) mehr.

3.5.2.10 Überleben in Abhängigkeit vom Ki67-Proliferationsindex ($< 10\%$ versus $\geq 10\%$)

Insgesamt konnte der Ki67-Proliferationsindex bei 17 Patienten (56,7 %) ermittelt werden. Davon wiesen 15 (88,2 %) einen Ki67-Proliferationsindex $< 10\%$ und zwei (11,8 %) einen Ki67-Proliferationsindex $\geq 10\%$ auf. Beim Test auf Gleichheit ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,045$; Log-Rank-Test). Dieser signifikante Unterschied blieb auch nach Bonferroni-Korrektur ($p < 0,05$) bestehen.

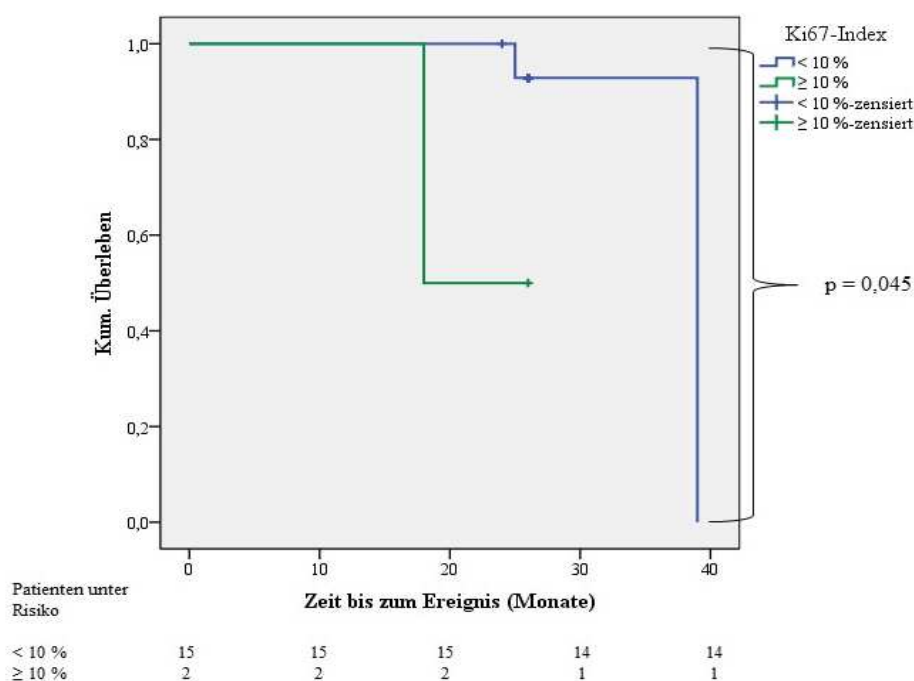


Abbildung 17 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Ki67-Proliferationsindex ($< 10\%$ versus $\geq 10\%$). Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, die auch nach Bonferroni-Korrektur bestehen blieben ($n = 17$; $p = 0,045$; Log-Rank-Test).

3.5.2.11 Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius

17 Patienten (58,6 %) wiesen als Primarius eine GEP-NEN und fünf Patienten ein CUP-Syndrom (17,2 %) auf. Bei vier Patienten (13,8 %) befand sich der Primarius in der Lunge und bei weiteren drei Patienten handelte es sich um ein Tumorsyndrom oder um andere sonstige Erkrankungen (10,3 %) ($n = 29$). Im Gesamtvergleich zeigte sich eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,065$; Log-Rank-Test). Im paarweisen Vergleich ergaben sich bei drei Untergruppen (s. Tabelle 25) Unterschiede, die sich nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur als nicht mehr signifikant erwiesen. Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ist dem Anhang (S. 125) zu entnehmen.

Tabelle 25 – Paarweiser Test auf Signifikanz (Primarius der NEN)

Paarweiser Vergleich		Log-Rank-Test
Primarius	Primarius	p-Wert
GEP	Lunge	0,039
GEP	CUP	0,039
GEP	Sonstige	0,010
Lunge	CUP	0,856
Lunge	Sonstige	0,919
CUP	Sonstige	0,666

Tabelle 25 – Paarweiser Vergleich zwischen den unterschiedlichen Primärlokalisationen der NEN zur Analyse der Signifikanz. Zwischen den Paaren GEP-Lunge, GEP-CUP und GEP-Sonstige schienen signifikante Unterschiede zu bestehen. Diese Annahme wurde durch die Bonferroni-Korrektur ($p < 0,008$) widerlegt.

3.5.2.12 Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl der von Metastasen betroffenen Organsysteme

Bei elf Patienten (36,7 %) war ein Organsystem von Metastasen betroffen. Bei 18 Patienten waren entweder zwei oder mehr als zwei Organsysteme betroffen (60 %). Ein Patient wies keine Metastasen auf (3 %). Im Gesamtvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,777$; Log-Rank-Test). Auch im paarweisen Vergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 26). Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ist dem Anhang (S. 125) zu entnehmen.

Tabelle 26 – Paarweiser Test auf Signifikanz (Anzahl der betroffenen Organsysteme)

Paarweiser Vergleich		Log-Rank-Test
Anzahl betroffener Organ-systeme	Anzahl betroffener Organ-systeme	p-Wert
Keine	1	0,752
Keine	2	0,739
Keine	≥ 3	
1	2	0,475
1	≥ 3	0,501
2	≥ 3	0,541

Tabelle 26 – Paarweiser Test auf Signifikanz in Abhängigkeit von der Anzahl der von Metastasen betroffenen Organsysteme. Auch hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der einzelnen Gruppen (n = 29). Nach Bonferroni-Korrektur lag das Signifikanzniveau bei $p < 0,017$.

3.5.2.13 Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen

Acht von 30 Patienten wiesen ausschließlich Metastasen in der Leber auf (26,7 %) und bei 15 Patienten (50 %) waren neben der Leber noch weitere Organe betroffen. In sechs Fällen (20 %) waren die Metastasen in anderen Organsystemen lokalisiert (Lymphknoten, Knochen, Lunge, Peritoneum und/oder Mediastinum). Bei einem Patienten (3 %) lagen keine Metastasen vor. Im Gesamtvergleich ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Lokalisationen ($p = 0,910$; Log-Rank-Test). Auch im paarweisen Vergleich bestanden keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 27). Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ist dem Anhang (S. 126) zu entnehmen.

Tabelle 27 – Paarweiser Test auf Signifikanz (Lokalisation der Metastasen)

Paarweiser Vergleich		Log-Rank-Test
Lokalisation der Metastasen	Lokalisation der Metastasen	p-Wert
Nur Leber	Leber und weitere Organe	0,588
Nur Leber	Organe außer Leber	0,957
Leber und weitere Organe	Organe außer Leber	0,916

Tabelle 27 – Paarweiser Vergleich zur Lokalisation der Metastasen in verschiedenen Organsystemen und zur Überprüfung der Signifikanz. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (n = 29). Nach Bonferroni-Korrektur lag das Signifikanzniveau bei $p < 0,017$.

3.5.2.14 Überleben in Abhängigkeit von der absorbierten Organ- und Tumordosis

Da für jeden Patienten z. T. mehrere Zyklen vorlagen, wurden Organ- bzw. Tumor-spezifisch aus allen vorhandenen Werten Mittelwerte ermittelt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede mit Auswirkungen auf die Überlebenszeit festgestellt werden. Tabelle 28 (s. S. 63) zeigt eine Übersicht über die Verteilung der ermittelten Organ- und Tumordosen.

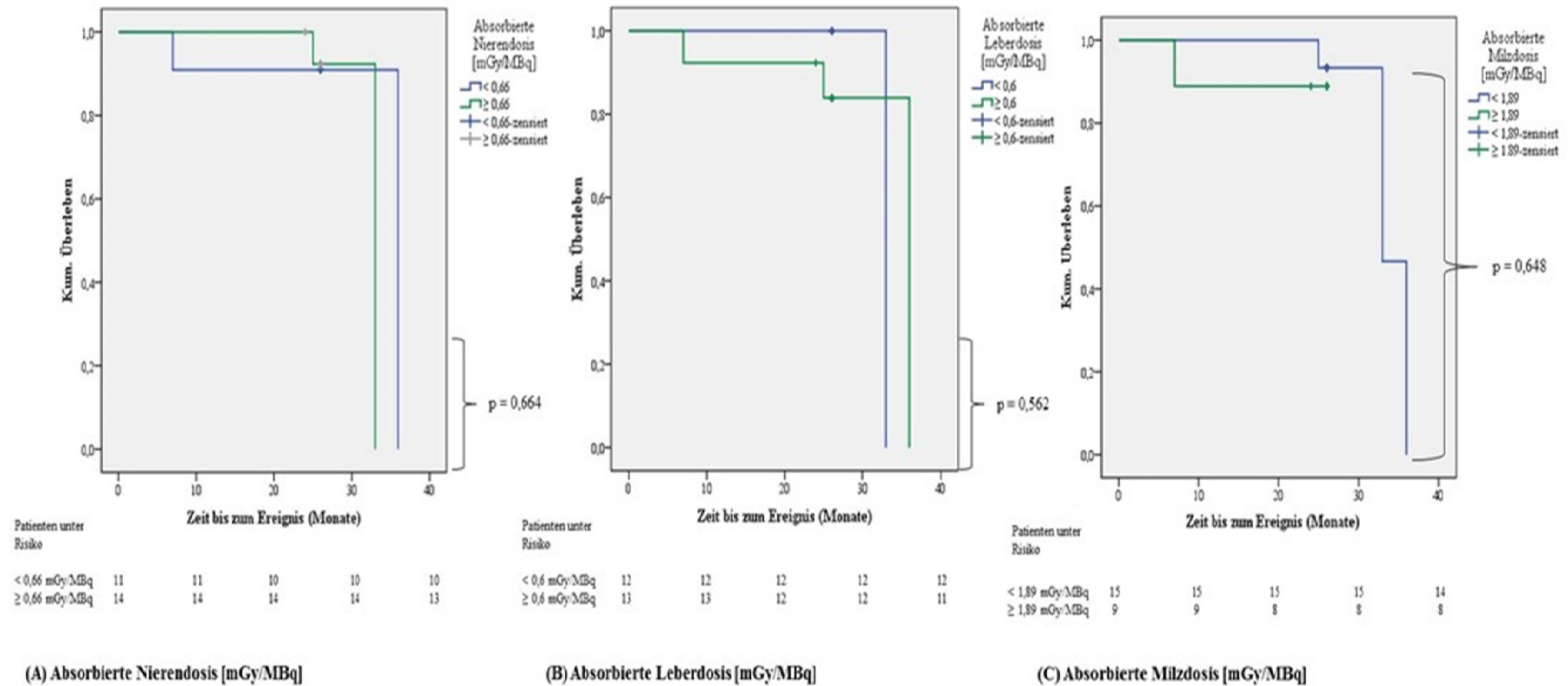


Abbildung 18 (A-C) – Kaplan-Meier-Überlebensanalysen in Abhängigkeit von der absorbierten Nieren- (A), Leber- (B) und Milzdosis (C). Bei den Cut-Off-Werten handelt es sich um die errechneten Mittelwerte. Bei den Nieren- und Leberdosen sind je 25 und bei der Milzdosis 24 Patienten in die Berechnungen eingegangen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Die Kreuze bezeichnen die zensierten Fälle.

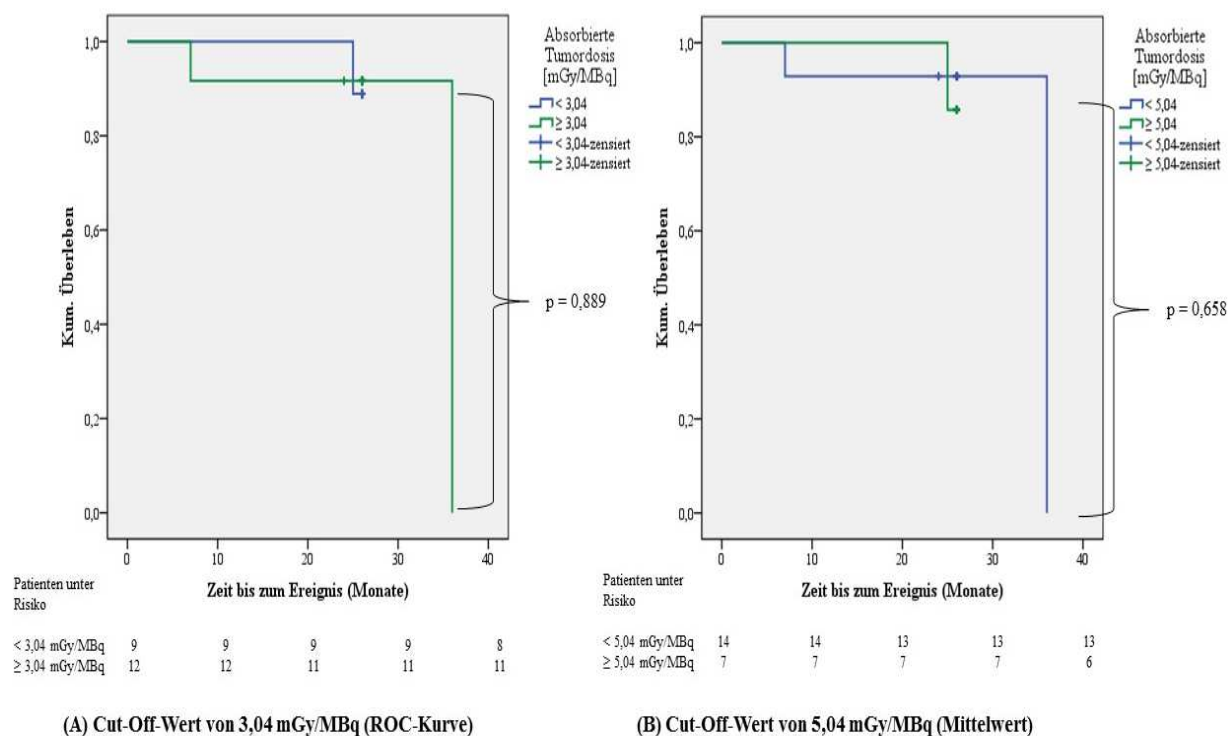


Abbildung 19 (A-B) – Kaplan-Meier-Überlebensanalysen in Abhängigkeit von der absorbierten Tumordosis. In (A) wurde der Cut-Off-Wert mithilfe der ROC- (Receiver Operating Characteristics) Kurve ermittelt, während in (B) der Mittelwert hierfür verwendet wurde. Sowohl in (A) wie auch in (B) bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Kreuze bezeichnen die zensierten Fälle.

Tabelle 28 – Übersicht über die Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv und die paarweisen Signifikanztests (absorbierte Organ- und Tumordosen)

	Kategorie [mGy/MBq]	n	% von n (n = 30)	Log-Rank-Test p-Wert
Niere(n)	< 0,66	11	40	0,664
	≥ 0,66	14	46,7	
Leber	< 0,6	12	43,3	0,562
	≥ 0,6	13	43,3	
Milz	< 1,89	15	53,3	0,648
	≥ 1,89	9	30	
Tumorerläsion(en)	< 3,04	9	30	0,889
	≥ 3,04	12	40	
	< 5,04	14	46,7	0,658

	$\geq 5,04$	7	23,3	
--	-------------	---	------	--

Tabelle 28 – Übersicht über die Verteilung der absorbierten Organ- und Tumordosen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen festgestellt werden. Bei den Tumorerläsionen wurde die Analyse anhand von zwei unterschiedlichen Cut-Off-Werten durchgeföhrt (3,04 und 5,04 mGy/MBq). Nach Bonferroni-Korrektur lag das Signifikanzniveau in jeder Gruppe bei $p < 0,05$.

3.5.3 Multivariate Analyse zum Überleben

Die soeben untersuchten Einflussfaktoren, die in den univariaten Analysen nach der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet wurden und signifikante Auswirkungen ($p < 0,05$) auf das Gesamtüberleben zeigten, wurden in die multivariate Analyse eingeschlossen. Hierzu zählen (nach Bonferroni-Korrektur) das Therapieansprechen und der Ki67-Proliferationsindex. Für die gleichzeitige Untersuchung dieser drei Einflussgrößen auf die Überlebenszeit, wurde die Cox-Regression (proportionales Hazard Modell) gewählt. Mit dieser Analysetechnik ist es möglich, den adjustierten Einfluss dieser drei Faktoren auf das Überleben zu untersuchen, während die parallelen Einflüsse der anderen Faktoren innerhalb eines Modells berücksichtigt werden.

In der multivariaten Cox-Regressionsanalyse ergaben sich bei keinem der aufgenommenen Faktoren signifikante Einflüsse auf ein verlängertes Gesamtüberleben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 29 aufgeföhrt.

Tabelle 29 – Multivariate Cox-Regressionsanalyse

Eingeschlossener Faktor	Dazugehöriger p - Wert
Ki67-Proliferationsindex < 10 vs. ≥ 10 %	0,610
Therapieansprechen	0,522

Tabelle 29 – Übersicht über die Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse. Es fanden sich keine signifikanten Einflüsse der beiden untersuchten Faktoren auf das Gesamtüberleben. Für jeden eingeschlossenen Faktor lag das Signifikanzniveau nach Bonferroni-Korrektur bei $p < 0,05$.

4 Diskussion

Die vorliegende retrospektive Analyse verfolgte das Ziel, die Anwendung eines semi-automatischen Dosimetrie-Tools bei dosimetrischen Fragestellungen zu untersuchen sowie das Therapieansprechen, die Nebenwirkungen und das Gesamtüberleben nach der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie bei der Behandlung fortgeschrittener neuroendokriner Neoplasien an der KNUK der Universität Rostock im Zeitraum von August 2011 bis einschließlich September 2013 zu erfassen und zu bewerten.

4.1 Dosimetrie

Eine patientenspezifische Dosimetrie kann im klinischen Alltag von sehr großem Nutzen für die weitere Therapieplanung und die Dosisoptimierung sein. Dadurch kann auf die Gabe fixer Radioaktivitäten oder solcher, die anhand des Körpergewichtes oder der -oberfläche errechnet werden, verzichtet werden ²³⁰. Neben dem Knochenmark sind insbesondere die Nieren als dosislimitierende Risikoorgane zu nennen ²⁰⁴.

Für eine akkurate dosimetrische Quantifizierung der applizierten Aktivität sind folgende Faktoren maßgebend: Die S-Faktor-Korrektur für die Ermittlung der Patienten-spezifischen Nierenmasse ²³¹, die Verwendung von SPECT(-CTs) anstelle von Ganzkörperaufnahmen ²³², die Berücksichtigung von Streustrahlung und Schwächungskorrekturen ²³³ (einschließlich der Korrekturen des Kollimatorsystems ²³⁴) und das Berechnen einer 3D-basierten Aktivitätsverteilung ²³⁵, das die Betrachtung einer uniformen Äquivalenzdosis (EUD) im Gegensatz zur mittleren absorbierten Dosis erlaubt ²³⁰.

4.1.1 Datenakquisition

In der klinischen Praxis existieren verschiedene dosimetrische Ansätze zur Datenakquisition. Entsprechend den Leitlinien der European Association of Nuclear Medicine (EANM) für interne Dosimetrie werden mindestens drei Messungen in jeder kinetischen Phase benötigt ²¹¹. Da neben dem ebenfalls häufig verwendeten Peptid „DOTATOC“ auch das in dieser Arbeit gebrauchte „DOTATATE“ zwei kinetische Phasen aufweist, müssten leitliniengerecht insgesamt sechs Aufnahmen erfolgen ²³⁰. Da dies nicht nur für den Untersucher, sondern auch für den Patienten eine Belastung darstellen würde, erfolgte die Bildakquisition im Rahmen dieser Arbeit – ebenso wie in anderen klinischen Studien – in der langsameren kinetischen Phase.

Diese setzt nach 24 Stunden ein und enthält mehr als 70 % der gesamten über der Zeit integrierten Aktivität ^{230,236}. Im Jahr 2014 wurde zur genaueren Dosimetrie dieses Konzept an der KNUK um einen vierten Messzeitpunkt erweitert. Die Vorgehensweisen zur Datenakquisition im Vergleich mehrerer Studien untereinander sind in Tabelle 30 zusammengefasst. Mit insgesamt neun Messungen weisen Gupta et al. ²³⁷ die meisten Aufnahmezeitpunkte auf.

Tabelle 30 – Vergleich der verwendeten Radionuklide, der Zeitpunkte zur Datenakquisition sowie der Interpolationsmethoden

Arbeitsgruppe	Verwendete Radionuklide	Zeitpunkte der Datenakquisition	Interpolationsmethode
KNUK Rostock	¹⁷⁷ Lu	1, 3 und 6 Tage p. i.	MN
Esser et al. ²³⁸	¹⁷⁷ Lu	1, 4, und 7 Tage p. i.	MN
Sandström et al. ²³²			
Larsson et al. ²³⁹	¹⁷⁷ Lu	1 h, 1, 2 und 7 Tage p. i.	MN
Delker et al. ²³⁶	¹⁷⁷ Lu	1, 24, 48 und 72 h p. i.	MN oder BI
Hindorf et al. ²⁴⁰	⁹⁰ Y	Variabel, zwischen 0,5-18 und 19-48 h p. i.; 2-4 Aufnahmen	Keine Angabe zu den Nieren
Baechler et al. ²⁴¹	⁹⁰ Y, ¹⁷⁷ Lu, ¹¹¹ In	0,5 h, 4 h, 1 d und 2 Tage p. i.	MN der letzten drei Zeitpunkte
Garkavij et al. ²³⁴	¹⁷⁷ Lu	0,5 h, 1, 4 und 7 Tage p. i.	TR
Wehrmann et al. ²¹⁸	¹⁷⁷ Lu	0, 3, 20, 44 und 68 h p. i.	MN oder BI
Gupta et al. ²³⁷	¹⁷⁷ Lu	0,5, 4, 8, 12, 24, 48, 96, 144 und 168 h p. i.	MN oder BI

Tabelle 30 – Die Vorgehensweisen zur Datenakquisition mit den dazugehörigen Messzeitpunkten im Vergleich mehrerer Studien untereinander. Gupta et al. ²³⁷ weisen dabei die meisten Messzeitpunkte auf (MN = Monoexponentielles Fitting; BI = Biexponentielles Fitting; TR = Numerische Integration mittels Trapezmodell) (modifiziert nach Guerriero et al. ²³⁰).

Die Mindestanforderung von drei Messungen konnte in unserer Patientenkohorte aus logistischen Gründen nicht überschritten werden, da für jede Messung die meist schwerkranken Patienten einen Transport auf sich nehmen mussten. Dieses Vorgehen wurde von verschiedenen Autoren kontrovers diskutiert: Sandström et al.²⁴² schrieben, dass bei Patienten mit wechselnder Tumorlast und Nierenfunktion häufigere Messungen erfolgen müssten, da es ansonsten zu einer Überschätzung der Nieren- und Knochenmarksdosis kommen könnte. Laut Guerriero et al.²³⁰ wäre bei der Fokussierung auf die zweite kinetische Phase zudem eine leichte Unterschätzung der absorbierten Dosis möglich. In der vorliegenden Arbeit stellt die eingeschränkte Anzahl an Messzeitpunkten (drei) einen Nachteil dar. Nichtsdestotrotz gilt die Methode des monoexponentiellen Kurven-Fittings für ^{177}Lu – insbesondere, wenn die Datenakquisition 24 h p. i. erfolgte – als sicher. Eine biexponentielle Funktion könnte jedoch dank der geringeren Standardabweichung zu einem genaueren Messergebnis beitragen²³⁰. Die Tatsache, dass bei einigen Zyklen kein monoexponentielles Kurven-Fitting durch die verwendeten Datenpunkte möglich war, lässt sich dadurch erklären, dass eine große Variabilität der absorbierten Dosis innerhalb verschiedener Patienten, aber auch innerhalb des gleichen Patienten besteht²³⁹. Somit ist eine dementsprechend vorhandene Variabilität der Datenpunkte naheliegend. Diese Unterschiede unter den Patienten lassen sich zudem durch die individuelle Rezeptordichte und die Tumorlast erklären²⁴³.

4.1.2 Quantifizierung der Aktivität aus der planaren Bildgebung

Bevor ein Kurven-Fitting im Sinne der Datenprozessierung erfolgen konnte, musste die applizierte Radioaktivität quantifiziert werden. In dieser Arbeit ist dies entsprechend der Methode des „Conjugate View Countings“ (CV) erfolgt. Diese Methode wurde zusätzlich durch die Verwendung eines SPECT/CTs vom dritten posttherapeutischen Tag erweitert. Tabelle 31 zeigt den Vergleich zwischen dem Vorgehen an der KNUK und dem anderer Arbeitsgruppen in Hinblick auf die verwendete Quantifizierungsmethode.

Tabelle 31 – Vergleich der Quantifizierungsmethoden

Arbeitsgruppe	Anzahl der Patienten	Szintigraphische Methode	Methode der Quantifizierung	Dosimetrie
Rostock	30	Planar, SPECT	CV, CT, SPECT	MIRD-basiertes HERMES Dosimetrie-Modul
Larsson et al. ²³⁹	33	Planar	CV, PA, CT	MIRD
Valkema et al. ²⁴⁴	37	Planar	CV	MIRDOSE3
Garkavij et al. ²³⁴	16	Planar, SPECT	CV, CT, SPECT	MIRD
Sandström et al. ²³²	24	Planar, SPECT	SPECT	OLINDA
Wehrmann et al. ²¹⁸	61	Planar	CV	MIRD 16, MEDISO, OLINDA
Cremonesi et al. ²⁴⁵	10	Planar	CV	OLINDA/EXM
Gupta et al. ²³⁷	61	Planar	CV	OLINDA/EXM

Tabelle 31 – Quantifizierungsmethoden der Aktivität der planaren Bildgebung inklusive Dosimetrie im Vergleich mehrerer Autoren untereinander. Die Methode des CV wird dabei am häufigsten verwendet (CV = Conjugate View; PA = Posterior-Anterior View Method; CT = Computertomographie; SPECT = Single-Photon-Emissions-Computertomographie) (modifiziert nach Larsson et al.²³⁹).

SPECT-basierte Dosimetrie bzw. die Kombination eines schwächungskorrigierten SPECTs mit einem Low-Dose CT kann bei der Unterscheidung zwischen Tumor und gesundem Gewebe helfen²⁴⁶ und ist zudem den rein planaren Methoden überlegen²⁰⁶. Entsprechend dem MIRD-Pamphlet Nr. 16²¹⁰ verwenden die meisten Autoren (s. Tabelle 31) als Ansatz zur Quantifizierung die Methode des CV und das entsprechende geometrische Mittel. Jedoch kann ein solches – rein planares Vorgehen – nicht die Problematik der Gewebetiefe kompensieren. Auch kann dadurch keine Korrektur von Counts erfolgen, die von sich überlagernden Strukturen ausgehen. Baechler et al.²³⁵ fanden sogar heraus, dass eine rein planare Dosimetrie im Vergleich zu SPECT-basierten Methoden die absorbierte Dosis um bis 32 % unterschätzt. Generell erweisen

sich SPECT-Aufnahmen therapeutischer Radionuklide (wie z. B. ^{177}Lu) aufgrund der damit einhergehenden physikalischen Besonderheiten schwieriger als jene ihrer rein diagnostischen Pendanten²⁴⁷. Nichtsdestotrotz können mithilfe iterativer Rekonstruktionsalgorithmen physikalische Störfaktoren, wie z. B. Schwächung, Streustrahlung und die CDR (CDR = Collimator-Detector-Response), kompensiert werden. Die Modalität der Hybridbildgebung in Form eines SPECT/CTs kam auch an der KNUK zum Einsatz. Neben der bereits genannten besseren Unterscheidung anatomischer Grenzen, die insbesondere dank des CT-Bildes möglich wird, erleichtert das CT auch die Kompensation des Schwächungs- und Partialvolumeneffekts²⁴⁷.

4.1.3 Dosimetrische Messungen

Die Studienlage zur ^{177}Lu -DOTATATE-Dosimetrie ist nach wie vor limitiert (siehe Tabelle 32). Im Vergleich dazu zeigten ^{90}Y -Peptide insbesondere bei größeren Tumorläsionen günstige Ergebnisse^{248,249}. Da ^{90}Y -DOTATOC vorrangig ein β -Emitter ist (daneben auch Emission von Bremsstrahlung¹⁸⁶), werden prätherapeutisch für die Dosimetrie ^{111}In -Octreotid oder ^{86}Y -DOTATOC als Surrogate benötigt²⁵⁰. Im Vergleich dazu erweisen sich die physikalischen Charakteristika von ^{177}Lu -DOTATATE ($E(\beta_{\text{max}}) = 497 \text{ keV}$; $E\gamma = 113 \text{ keV}$ [6 %]; $E\gamma = 208 \text{ keV}$ [11 %]) als vorteilhafter, da sie sowohl die Bildgebung wie auch die Therapie ermöglichen¹⁹⁴. Van Essen et al.²⁵¹ konnten zeigen, dass die PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE viel versprechende Resultate, eine signifikante Reduktion der Tumorgröße und ein Tumorsprechen von bis zu 47 % aufweist.

4.1.4 Dosimetrie-Software

Da die klinische Durchführung einer Patienten-individuellen Dosimetrie als zeitaufwändig und komplex gilt, sollen neuartige Software-Tools helfen, sie in den klinischen Alltag zu implementieren.

Auch andere Autoren²¹⁸ haben für ihre dosimetrischen Kalkulationen Software Tools der Firma Hermes Medical Solutions (Stockholm, Schweden) verwendet. Über die Verwendung des HERMES Hybrid Dosimetry™ Modules, das in der vorliegenden Analyse zum Einsatz kam, wurde in der Literatur hingegen noch nicht berichtet. Während Wehrmann et al.²¹⁸ zur S-Faktor-Kalkulation die OLINDA/EXM®-Software²²⁶ zusätzlich einbezogen, bot das von uns verwendete Tool eine auf MIRD/OLINDA-Kalkulationen basierende, semi-automatische Dosimetrie mit einer entsprechend integrierten S-Faktor-Bestimmung²⁵². Das Interface des HERMES Hybrid Dosimetry™ Modules erwies sich als benutzerfreundlich und in der Durchführung

als zeitsparend, wenngleich die Demarkierung möglicher Organgrenzen im SPECT/CT schichtweise erfolgen musste und damit deutlich mehr Zeit erforderte (weitere Eigenschaften: siehe Herstellerangaben²⁵²). Da die Verwendung der SPECT/CT-Aufnahmen nur aus einem Aufnahmezeitpunkt möglich war, ist als Weiterentwicklung des HERMES Hybrid Dosimetry™ Modules die Integration von 3D-SPECT/CT-Aufnahmen zu allen Messzeitpunkten anzustreben.

4.1.5 Kinetik

4.1.5.1 Aktivitätsabfall (% IA)

Die maximale Aufnahme der injizierten Aktivität (nachfolgend als % IA bezeichnet) in den Nieren wurde innerhalb der ersten Stunde p. i. beobachtet und lag in unserer Studie bei $1,6 \pm 0,7$ %. Die Autoren Wehrmann et al.²¹⁸ beschrieben einen mehr als doppelt so hohen Uptake ($4,0$ % IA). Einen ähnlich hohen Uptake von $3,9 \pm 0,5$ % IA beobachteten auch Gupta et al.²³⁷. Den Zeitpunkt der maximalen Aufnahme gaben die Autoren bei 4 Stunden p. i. an. Darüber hinaus beschrieben Wehrmann et al.²¹⁸ einen ersten, schnelleren und zweiten, langsameren Washout, wohingegen wir den deutlich steiler abfallenden Washout während der zweiten Phase verzeichneten.

In unserer Studie verzeichneten wir den maximalen Leber-Uptake des Radiotracers innerhalb der ersten Stunde p. i. Hiernach fand ein gleichmäßiger Abfall statt. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von den Autoren Gupta et al. beschrieben²³⁷. Sie berichteten allerdings über einen maximalen % IA von $1,2 \pm 0,7$ %, während er in unserem Patientenkollektiv bei $8,6 \pm 5,6$ % lag. Damit hatte er sich bei uns innerhalb von 5 Tagen p. i. um sein Dreifaches vermindert, während er bei Gupta et al. innerhalb von 7 Tagen lediglich um das 2,4-Fache abgenommen hatte.

Innerhalb der ersten Stunde p. i. wurde in unserer Studie ein maximaler Milz-Uptake von $2,8 \pm 1,2$ % mit anschließendem Abfall beobachtet. Dieser fiel höher aus als in anderen Publikationen: Wehrmann et al.²¹⁸ beschrieben eine stabile 1,8 %-ige IA für ^{177}Lu -DOTATATE innerhalb der ersten 20 Stunden p. i. und Gupta et al.²³⁷ gaben das Maximum bei 8 Stunden p. i. bei einem Uptake von $1,9 \pm 0,3$ % IA an.

Basierend auf allen Tumorerläsionen aus mehreren Zyklen beobachteten wir einen maximalen Uptake von $0,41 \pm 0,5$ % IA mit einem anschließenden nahezu linearen Abfall. Wehrmann et al.²¹⁸ hatten den Uptake in den Tumorerläsionen/Metastasen auf das Gewebewolumen bezogen (% IA/unit vol.). Die Autoren beschrieben einen Anstieg des Uptakes von initial $0,09$ % IA/unit vol. bis zum Maximum 3 Stunden p. i. und einer anschließenden Plateauphase bis 20 Stunden p. i. Anschließend handelte es sich auch bei ihnen um einen gleichmäßigen Abfall.

Bei der Betrachtung des Ganzkörper-Uptakes erhielten wir ebenso wie die Autoren Wehrmann et al. ²¹⁸ eine exponentielle Verminderung der Aktivität. Bei ihnen kam es allerdings zu einem schnelleren Abfall: So beobachteten sie eine 30 %-ige IA 20 Stunden p. i., während sich in unserer Studie zur selben Zeit eine ca. 80 %-ige IA zeigte.

4.1.5.2 Biologische und effektive Halbwertszeiten

Die Datenlage zu den biologischen und effektiven Halbwertszeiten bei der ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-Therapie ist nach wie vor eingeschränkt. Garske et al. ²⁵³ untersuchten die $t_{1/2 \text{ eff.}}$ der Nieren während eines frühen (1 h) und eines späten (4 h) Therapiezyklus. Hier verzeichneten die Autoren beim frühen Therapiezyklus eine $t_{1/2 \text{ eff.}}$ von 55,6 h (rechte Niere) bzw. 51,5 h (linke Niere). Entsprechende Werte für den späten Therapiezyklus waren 52,2 h (rechts) bzw. 51,2 h (links). In der vorliegenden Studie fiel die $t_{1/2 \text{ eff.}}$ der Nieren mit 21,46 h deutlich geringer aus. Diese Diskrepanz kann dadurch bedingt sein, dass es nicht möglich war, eine passende Exponentialfunktion zu finden, die möglichst viele Messzeitpunkte erfasst.

Wehrmann et al. ²¹⁸ beschrieben die effektiven Halbwertszeiten von unterschiedlichen Metastasen: Je nach Metastasenlokalisierung variierten die durchschnittlichen Werte von 66,6 – 79 h p. i. In der vorliegenden Arbeit lag eine geringere $t_{1/2 \text{ eff.}}$ der Tumorerläsionen von 56,33 h p. i. vor.

Die $t_{1/2 \text{ eff.}}$ hängt nicht nur von der $t_{1/2 \text{ phys.}}$, sondern auch von der $t_{1/2 \text{ biol.}}$ ab (s. Formel (8) auf S. 35). Da die $t_{1/2 \text{ biol.}}$ vom Metabolismus und der Exkretionsleistung des Organismus abhängt, lassen sich diese Unterschiede in der gemessenen $t_{1/2 \text{ eff.}}$ durch die interindividuelle Variabilität der jeweiligen Patientengruppe erklären.

4.1.6 Absorbierte Dosis

In dieser Arbeit wurden die absorbierten Dosen in den Nieren, in der Leber, in der Milz und in den Tumorerläsionen untersucht. Tabelle 32 zeigt den dosimetrischen Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen, die ebenfalls ¹⁷⁷Lu-DOTATATE verwendeten.

Tabelle 32 – Vergleich der absorbierten Organ- und Tumordosen

Arbeitsgruppe	n	Zeitpunkt des Körperscans [h] p. i.	Nieren [mGy/MBq]	Leber [mGy/MBq]	Milz [mGy/MBq]	Tumorläsionen [mGy/MBq]
Rostock	30	24, 72, 144	$0,69 \pm 0,29$	$0,61 \pm 0,34$	$1,95 \pm 1,21$	$4,25 \pm 4,98$
Bodei et al. ²⁵⁴	5	Bis zu 72	$0,92 \pm 0,46$			
Cremonesi et al. ²⁴⁵	10	Bis zu 48	0,62	0,18	0,64	0,6 - 56
Garkavij et al. ²³⁴	16	0.5, 24, 96, 168	$0,97 \pm 0,24$			6,7
Gupta et al. ²³⁷	61	0.5, 4, 8, 12, 24, 48, 96, 144, 168	$0,57 \pm 0,09$	$0,27 \pm 0,05$	$1,17 \pm 0,14$	$3,41 \pm 0,68$
Kwekkeboom et al. ²¹⁹	5	Dynamisch bis 20 min, 4, 24, 72, 240, 408	$0,88 \pm 0,19$	$0,21 \pm 0,08$	$2,15 \pm 0,39$	3,9 - 37,9
Larsson et al. ²³⁹	33	1, 24, 48, 168	$0,8 \pm 0,3$			
Sandström et al. ²³²	24	1, 24, 96, 168	$1,96 \pm 1,26$	$0,59 \pm 0,43$	$0,77 \pm 0,44$	
Wehrmann et al. ²¹⁸	61	0.5, 3, 20, 44, 68	$0,9 \pm 0,3$		$1,2 \pm 0,5$	$9,7 \pm 12,4$

Tabelle 32 – Absorbierte Organ- und Tumordosen im Vergleich mit mehreren Arbeitsgruppen. Die meiste Dosis unter den Organen wurde durch die Milz absorbiert. Diese weist neben den Tumorerläsionen auch die breiteste Streuung um den Mittelwert herum auf (modifiziert nach Gupta et al. ²³⁷).

Entsprechend dem Goldstandard der konventionellen fraktionierten Strahlentherapie liegt die Toleranzdosis (TD) der Nieren bei 23 Gy. Dies würde einer 5 %-igen Wahrscheinlichkeit entsprechen, innerhalb von 5 Jahren schwere Nierenschäden davon zu tragen (TD 5/5: 23 Gy; TD 50/5: 28 Gy) ²⁰¹. Die Autoren Gupta et al. ²³⁷ kritisierten, dass die absorbierte Dosis nur einen

Teil der benötigten Informationen im klinischen Alltag liefern würde. So müssten auch biologische Effekte in die Überlegungen der absorbierten Dosis einbezogen werden. Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren, wie z. B. Bluthochdruck oder Diabetes mellitus, sollten dabei eine niedrigere biologische effektive Dosis (BED; ≤ 28 Gy) erhalten als jene ohne assoziierte Ko-Faktoren (BED von 40 Gy) ²⁰⁴. Allerdings gingen Garkavij et al. davon aus, dass sich die biologischen Effekte nicht automatisch auf eine Low-Dose-Bestrahlung übertragen lassen. Dies würde insbesondere die Nieren als Organe mit niedrigen alpha/beta-Werten (= Quotient aus der linearen (alpha) und quadratischen (beta) Komponente zur Beschreibung der Dosis-Wirkungskurve ²⁵⁵) inkludieren ^{234,256}. Die Datenlage zur Dosis-Wirkungsbeziehung in der PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ist zwar nach wie vor eingeschränkt, eine Korrelation zwischen der absorbierten Dosis und der Tumorreduktion konnte jedoch von Ilan et al. gezeigt werden ¹⁹⁵.

Die absorbierte Dosis der Nieren als Risikoorgane der PRRT ist in der Literatur am besten beschrieben (vgl. Tabelle 32). In unserer Studie betrug sie $0,69 \pm 0,29$ mGy/MBq ($0,31 - 1,56$ mGy/MBq) bzw. $5,13 \pm 2,12$ Gy. Über ähnliche Werte berichteten auch andere Autoren ^{218,219,234,237,239,245,254}. Lediglich bei Sandström et al. ²³² fanden sich mehr als doppelt so hohe absorbierte Nierendosen. Unter Beachtung einer mittleren absorbierten Dosis und applizierten Aktivität würde man bei vier angestrebten Therapiezyklen eine spezifische Gesamtdosis von 20,5 Gy erwarten, was laut den Erfahrungen aus der Strahlentherapie unterhalb der empfohlenen Grenzdosis läge.

Die durchschnittliche Dosis, die durch die Leber absorbierte wurde, lag in unserer Studie bei $0,61 \pm 0,34$ mGy/MBq ($0,21 - 2,12$ mGy/MBq) bzw. bei $4,49 \pm 2,49$ Gy. Bei anderen Autoren finden sich Werte von 0,18 bis 0,59 mGy/MBq ^{219,232,237,245}. In der Literatur wurde berichtet, dass bei einer Organbestrahlung mit 40 Gy eine 50 %-ige Wahrscheinlichkeit bestünde, innerhalb von 5 Jahren ein Leberversagen zu erleiden ²⁰¹. Geht man von der mittleren spezifischen absorbierten Dosis (4,49 Gy) aus, würde man in vier Therapiezyklen eine Dosis von 17,96 Gy erwarten und damit unterhalb der angegebenen Lebertoleranzdosis bleiben. Gupta et al. ²³⁷ berichteten in diesem Zusammenhang über eine Leberdosis von 11 Gy.

Die höchste mittlere absorbierte Dosis unter den drei untersuchten Organen wies die Milz auf, die in unserer Studie $1,95 \pm 1,21$ mGy/MBq ($0,73 - 7,68$ mGy/MBq) bzw. $14,44 \pm 8,97$ Gy aufnahm. Diese Dosis entsprach damit dem Zwei- bis Dreifachen der durchschnittlichen Nieren- und Leberdosis. Die mittlere Milzdosis in unserer Studie war im Vergleich zu anderen Autoren mit einer breiteren Standardabweichung assoziiert ^{218,219,232,237}. Die Milz stellt ein

wichtiges Blutzellreservoir dar, sodass die vergleichsweise hohe absorbierte Dosis dadurch erklärt werden kann, dass sich auf den Lymphozyten Somatostatinrezeptoren befinden, über die das Radiopeptid aufgenommen wird ^{218,257}.

In der Literatur sind die Toleranzdosen einiger Organe – darunter auch die der Milz – nach wie vor nicht ausreichend beschrieben ²⁰². Entsprechend der mittleren absorbierten Dosis (14,44 Gy) würde man bei vier durchgeführten Zyklen eine spezifische absorbierte Dosis von 57,76 Gy erwarten. Die Autoren Gupta et al. ²³⁷ gaben hingegen eine geringere Milzdosis von 47 Gy an.

Wie aus Abbildung 6 (s. S. 41) hervorging, zeigten die absorbierten Tumordosen eine größere Variabilität mit einer entsprechend breiteren Standardabweichung als die Organe Nieren, Leber und Milz. Mit der mittleren absorbierten Dosis von $4,25 \pm 4,98$ mGy/MBq (0,24-29,3 mGy/MBq) bzw. $31,43 \pm 36,86$ Gy konnten vergleichbare Ergebnisse mit anderen Arbeitsgruppen erzielt werden: Es wurde hierbei ebenfalls von einer breiten Standardabweichung der Tumordosen berichtet ²¹⁸, was durch die bestehende interindividuelle Heterogenität der Somatostatin-Rezeptordichte, die Radiosensitivität sowie Unterschiede in der Tumervaskularisation und -nekrose erklärt werden kann ^{194,237}. Drei Autoren gaben keine Standardabweichungen an, was im kleinen Patientenkollektiv (5-16 Patienten) begründet sein könnte ^{219,234,245}. In Übereinstimmung mit anderen Publikationen ^{234,237} erhielten auch wir eine hohe Tumor/Nieren-Uptake-Ratio, die in unserer Studie eine 6-fach höhere absorbierte Tumordosis im Vergleich zu den dosislimitierenden Nieren aufwies. Lediglich Kwekkeboom et al. ²¹⁹ (4,4-fach) und Wehrmann et al. ²¹⁸ (10,7-fach) berichteten von einer deutlich niedrigeren bzw. höheren Tumor/Nieren-Uptake-Ratio.

Die Hauptlokalisationen möglicher Metastasen bei NEN stellen die Leber, Knochen und Lymphknoten dar ²⁵⁸. Es konnten keine Publikationen ausgemacht werden, in denen die absorbierte Dosis innerhalb verschiedener Metastasen in Abhängigkeit ihrer Lokalisation untersucht worden war. In unserem Patientenkollektiv konnten wir keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Metastasenlokalisationen feststellen. Dennoch gibt es in der Literatur Hinweise darauf, dass die funktionelle Aktivität und der Malignitätsgrad einer Neoplasie für die Anreicherung eines Radiotracers eine ebenso entscheidende Rolle spielen ²⁵⁹ wie die Expression von Somatostatinrezeptoren.

4.2 Therapieansprechen

4.2.1 Klinisches (SUV-basiertes) Therapieansprechen

Das Therapieansprechen nach erfolgter ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie ist gut untersucht (s. Tabelle 33). Zwar variiert die Anzahl der Therapiezyklen, dennoch entspricht das verzeichnete Therapieansprechen in dieser Arbeit weitestgehend den publizierten Daten^{198,234,260}. Während Danthala et al.²⁶¹ mit 57,5 % den größten Anteil an regredienten Erkrankungen verzeichneten, sprachen bei Gains et al.¹⁸⁴ mit 83,3 % die meisten Patienten mit einem SD auf die Therapie an.

Tabelle 33 – Vergleich des Therapieansprechens

Arbeitsgruppe	n	Anzahl der Zyklen	RD [%]	SD [%]	PD [%]
Rostock	21	4	47,6	38,1	14,3
Kwekkeboom et al. ¹⁹⁸	310	4	46	35	20
Garkavij et al. ²³⁴	12	1-4	42	42	17
Bodei et al. ²⁶⁰	51	6	55	27	18
Danthala et al. ²⁶¹	40	≥ 1	57,5	22,5	20
Gains et al. ¹⁸⁴	6	≤ 4	-	83,3	16,7

Tabelle 33 – Übersicht über das Therapieansprechen nach erfolgter ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie

4.2.2 Biochemisches Therapieansprechen

CgA, das sich als Protein in den Dense Core Granulae von neuroendokrinem Gewebe befindet²⁶², gilt als weitläufig verwendeter immunohistochemischer Marker für NEN und stellt zudem einen sehr spezifischen Serummarker für diese Tumorentität dar²⁶³. Kashyap et al.²⁶⁴ kombinierten die ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie mit 5-FU, das sie ihren Patienten zusätzlich ab dem 2. Zyklus verabreichten. Sie beobachteten bei 31 % ihrer Patienten einen > 50 %-igen und in 14 % der Fälle einen 25-50 %-igen Abfall des CgA-Spiegels. Bei unseren Patienten konnte (ohne Kombination mit einem Chemotherapeutikum) ein durchschnittlicher CgA-Abfall von 38,6 % (3-88,4 %) verzeichnet werden. Insgesamt hatte sich in unserer Studie der mediane CgA-Wert

nach Abschluss des letzten studieninternen Therapiezyklus vermindert und 71,4 % der Patienten durch posttherapeutisch verminderte CgA- und Serotoninwerte von der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie profitiert. Kong et al.²⁶⁵ führten dieselbe Kombinationstherapie wie Kashyap et al. durch. Bei ihnen hatten 56 % der Patienten von der genannten Therapie profitiert.

Häufig wird Serotonin (und/oder sein Metabolit: 5-Hydroxyindolessigsäure) zur Detektion bestimmter Formen funktionaler NEN verwendet. Wie das CgA erweist sich auch das Serotonin (bzw. sein Metabolit) als ein sehr spezifischer Marker bei der Erkennung von NEN^{266,267}. Auch in unserem Patientenkollektiv wurde es als Tumormarker erfasst. Allerdings berichteten die Autoren Feldman und O'Dirisio²⁶⁶ von seiner schwachen Sensitivität, die mit lediglich 73 % angegeben wurde. Mehrere Autoren beschrieben die Überlegenheit des CgAs gegenüber dem Serotonin und anderen Tumormarkern²⁶⁷. Allerdings existieren beeinflussende Faktoren, die die CgA-Werte verfälschen können: Hierzu zählen Somatostatin-Analoga, welche den Plasma-CgA-Spiegel signifikant vermindern¹⁰⁸. In unserer Studie wurden allerdings entsprechend dem Therapieprotokoll nur jene Patienten mit ^{177}Lu -DOTATATE behandelt, wenn > 6 Wochen vor Therapiebeginn (kalte) Somatostatin-Analoga abgesetzt worden waren, sodass eine derartige Verfälschung in unserer Studie als unwahrscheinlich anzusehen ist. Darüber hinaus können aber auch PPI mit den gemessenen CgA-Spiegeln interferieren und dadurch falsch hohe Werte suggerieren²¹⁶. In unserer Studie zeigten sich allerdings keine signifikanten Hinweise auf eine solche Verfälschung der CgA-Spiegel. Dennoch sind diese nicht sicher auszuschließen, da bei vielen Patienten eine große zeitliche Differenz zwischen der gesicherten PPI-Einnahme und der Blutentnahme von 0-21 Monaten bestand. Immerhin normalisiere sich laut Festen et al. eine Hypergastrinämie bereits nach 1-2 Wochen²⁶⁸, nachdem die PPI abgesetzt wurden.

4.3 Nebenwirkungen der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie

4.3.1 Hämatotoxizität

Die Knochenmarksdosis ist nur eine der beeinflussenden Faktoren bei der Entwicklung einer Knochenmarkshypoplasie im Rahmen der PRRT. Nicht nur vorangehende Therapien²⁶⁹, sondern auch die interindividuelle Variabilität konnten als Einflussfaktoren der Hämatotoxizität identifiziert werden²⁷⁰.

In unserem Patientenkollektiv wurde die ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie im Allgemeinen gut vertragen. In Übereinstimmung mit anderen Studien zeigten sich milde hämatotoxische Nebenwirkungen: Ebenso wie in der vorliegenden Studie konnten auch Garkavij et al.²³⁴ von keinen schweren Abfällen des Hämoglobins (CTC-Grad 3/4) berichten. Sabet et al.²⁷¹ beobachteten

hierbei bei 7 von 203 Patienten (3,4 %) einen CTC-Grad 3. Dieselben Autoren beschrieben insgesamt 10 Fälle einer Thrombozytopenie (4,9%) der Grade 3/4 (je 5 Fälle) und 13 Fälle (6,4 %) einer schweren Leukozytopenie (CTC-Grade 3/4). Letztere war in unserer Studie mit 3,6 % (Leukozytopenie CTC-Grad 3) vertreten. Insgesamt hatten sich die Nebenwirkungen in unserer Studie zugunsten der Thrombozytenzahlen verschoben. Hier stieg der Anteil pathologischer Blutbildveränderung um mehr als das Doppelte an.

In unserer Patientenkohorte zeigte sich eine negative Korrelation zwischen den einzelnen Blutwerten und der kumulativen applizierten Aktivität. Dementsprechend fielen alle drei Parameter mit zunehmender Aktivität ab. Über vergleichbare Ergebnisse berichteten auch Sabet et al.²⁷¹ In ihrem Patientenkollektiv traten hämatotoxische Veränderungen in Form einer Leukozytopenie häufiger bei jenen Patienten auf, die eine höhere kumulative Aktivität verabreicht bekommen haben. Andere mögliche Einflussfaktoren, wie z. B. vorangehende Chemotherapien, zeigten – entgegen anderen Publikationen^{269,270} – keine Assoziation mit den post-therapeutischen Blutwerten. Interessanterweise beobachtete dieselbe Arbeitsgruppe zudem einen protektiven Effekt einer Splenektomie²⁷¹.

Trotz der Auswirkungen der PRRT auf das blutbildende System, zeigt es ein gewisses Regenerationspotenzial, das zu dessen Erholung 12 Monate nach Beendigung der ¹⁷⁷Lu-DOTATATE führt²⁷¹. Daher unterliegt die Vergleichbarkeit der Blutparameter innerhalb verschiedener Arbeitsgruppen sehr stark dem Abnahmezeitpunkt der Blutwerte. Es lässt sich somit aber auch keine Aussage über die Langzeitfolgen der PRRT in unserem Patientenkollektiv treffen.

4.3.2. Nephrotoxizität

¹⁷⁷Lu-DOTATATE wird als konjugiertes Peptid vorzugsweise über die Nieren ausgeschieden. Zwar wird ein Großteil über den Urin eliminiert, dennoch konnte im Tierexperiment gezeigt werden, dass es durch die partielle Reabsorption durch die Tubuluszellen zu einer nennenswerten Bestrahlung des Nierengewebes kommt^{272,273}. Tabelle 34 zeigt den Vergleich mit anderen Studien, die die Nephrotoxizität nach ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-PRRT untersuchten.

Tabelle 34 – Vergleich der Veränderungen der GFR und des Serumkreatinins

Arbeitsgruppe	n	Anzahl der Zyklen	Spezifische absorbierte Nierendosis [Gy] (kumuliert)	GFR [ml/min] (sCR [mg/dl]) (bei Studienbeginn)	GFR [ml/min] (sCR [mg/dl]) (bei Studienende)	Unterschiede
Rostock	30	1-4*	9,66 ± 6,86* (16,56 ± 8,24**)	75,27 ± 34,03 (1,21 ± 1,03)	72,19 ± 29,37 (1,22 ± 1,03)	- 4 % (+ 1 %)
Bodei et al. ²⁶⁰	51		8-37		(sCr ↓ um 21,7 - 27,6 %)	
Bodei et al. ²⁰⁴	5	4-6	21 (15-23)	42-155 (0,44-1,06)	GFR ↓ > 5 % (3 Pat.) und > 10 % (2 Pat.) nach 1 Jahr	
Gupta et al. ²⁷⁴	47	2-6	12,7 ± 4,1	86,8 ± 15,4 (0,86 ± 0,19)	66,1 ± 14,5 (1 ± 0,2)	- 23,8 % (+ 14 %)
* Absorbierte Nierendosis aller auswertbaren Zyklen (10 Zyklen nicht auswertbar) innerhalb des Studienzeitraums						
** Geschätzte absorbierte Nierendosis nach allen bislang erfolgten Therapiezyklen mit ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE (anhand des Mittelwertes der Nierendosis pro Zyklus geschätzt)						

Tabelle 34 – Vergleich der spezifischen absorbierten Nierendosis sowie der glomerulären Filtrationsrate (GFR; ml/min) und der Serumkreatininwerte (sCR; mg/dl) vor und nach abgelaufener Studie mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Da in unserer Studie 10 Zyklen nicht ausgewertet werden konnten und eine Patientin bereits früher mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapiert worden war, war die tatsächliche spezifische absorbierte Nierendosis höher als 9,66 ± 6,86 Gy, sodass diese zur besseren Vergleichbarkeit anhand des Mittelwertes der absorbierten Nierendosis pro Zyklus auf alle durchgeführten Therapiezyklen umgerechnet wurde. Im Vergleich mit anderen Studien zeigte sich in unserem Patientenkollektiv ein milderer Abfall der Nierenfunktion.

Zur Reduktion der strahlenassoziierten Nephropathie wurden unseren Patienten Aminosäurelösungen aus den positiv geladenen Aminosäuren Arginin und Lysin infundiert. Weiterführende Untersuchungen hatten gezeigt, dass solche Lösungen aus je 2,5 %-igem Lysin und 2,5 %-igem Arginin als sicher galten und für eine effektive Nierenprotektion sorgten²⁷⁴⁻²⁷⁷. Vergleichbar mit anderen Studien^{218,239,244,264} erhielten auch unsere Patienten gemäß dem Therapieprotokoll eine solche Aminosäurekombination.

Im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen verzeichneten wir – gemessen an der GFR und/oder am Serumkreatininwert – einen mildereren Abfall der Nierenfunktion^{204,260,274}, obwohl insbesondere bei Gupta et al.²⁷⁴ eine geringere kumulative Nierendosis von 12,7 Gy vorlag. Dennoch

liegt die absorbierte Nierendosis/Zyklus in unserer Studie (s. Tabelle 34) eher im mittleren Unterfeld, da wir mit einem durchschnittlichen Wert von 0,69 mGy/MBq eine geringere absorbierte Dosis verzeichneten als die meisten Vergleichsstudien^{218,219,232,234,239,254}. Die unterschiedlichen Messzeitpunkte erschwerten zudem den objektiven Vergleich: Während Bodei et al.²⁰⁴ auf das zeitliche Intervall eines Jahres Bezug nahmen, sind im vorliegenden Patientenkollektiv sCr in die Berechnungen eingegangen, die möglichst innerhalb von drei Monaten nach Beendigung des letzten studieninternen Zyklus bestimmt wurden. Daher können mögliche nephrotoxische Langzeitfolgen nicht sicher ausgeschlossen werden. Zudem war das Standardtherapieregime – bestehend aus vier Zyklen – zum gegebenen Zeitpunkt (noch) nicht bei allen Patienten ausgeschöpft.

Das gemessene sCr hängt bekanntlich von diversen Faktoren ab. Dazu zählen das Körpergewicht, die Muskelmasse, das Bewegungsausmaß, die Ernährung, aber auch die Tumorlast, das Geschlecht sowie das Alter^{274,278}. Idealerweise müssten diese Faktoren bei der Ermittlung des akkuraten sCr-Wertes einbezogen werden. Da allerdings jede Korrektur gleichzeitig auch den statistischen Fehler erhöhen würde, liegt die Annahme nahe, dass das sCr nicht ausreichend präzise Informationen über die Nierentoxizität von ¹⁷⁷Lu-DOTATATE liefert²⁷⁴. Darüber hinaus erhielten viele unserer Patienten im Vorfeld andere Therapien (wie z. B. Chemotherapien), die bekanntlich die Nierenfunktion zusätzlich kompromittieren können^{279–281}.

4.4 Überlebensanalysen

Kong et al.²⁶⁵ behandelten ihre 68 Patienten mit einer Kombinationstherapie aus ¹⁷⁷Lu-DOTATATE und 5-FU. Dabei beschrieben sie eine 2-JÜR von 72,1 %. In unserem Patientenkollektiv verzeichneten wir eine höhere 2-JÜR von 93,1 %. Zweifelsohne ist hierbei der Vergleich ohne Einschränkungen nicht möglich, da hier die Kombinationstherapie mit einem Chemotherapeutikum vorliegt, während in unserer Studie lediglich die PRRT als palliative Intervention untersucht wurde.

In der univariaten Analyse in unserer Studie erwies sich das Therapieansprechen als ein wichtiger prognostischer Faktor. Für ein solches Therapieansprechen spielt die absorbierte Tumordosis eine entscheidende Rolle: Ilan et al.¹⁹⁵ konnten zeigen, dass eine hohe Dosisabsorption durch den Tumor entscheidend für dessen Größenreduktion ist.

Strosberg et al.²⁸² berichteten über den prognostischen Wert des Patientenalters. In ihrem Patientenkollektiv hatten jüngere Patienten (< 60 Jahre) ein deutlich längeres Überleben als ältere

Patienten. Obwohl wir für unsere Patientenkohorte denselben Cut-Off-Wert wählten (< 60 vs. ≥ 60 Jahre), hatte das Alter in unserer Analyse keinen Einfluss auf das Überleben. Ebenso verhielt es sich mit dem Geschlecht. Im Gegensatz dazu beobachteten Mazzaglia et al.²⁸³ einen negativen Einfluss des männlichen Geschlechts auf das Überleben bei neuroendokrinen Lebermetastasen.

Das Langzeitüberleben bei Patienten mit NEN wird maßgeblich von den Vorbehandlungen mitbestimmt. Am besten kann eine chirurgische Herangehensweise evaluiert werden, da diese meist sehr früh nach Diagnosestellung erfolgt und weitere Vorbehandlungen zu diesem Zeitpunkt oftmals selten sind. Eine solche chirurgische Intervention stellt eine kurative Herangehensweise dar und spielt daher eine entscheidende Rolle bei der Behandlung NEN²⁸⁴. Pape et al.²⁸⁴ berichteten von einem signifikant höheren Überleben bei operierten Patienten. Hierbei galten nicht nur R0-Resektionsraten als überlebensverlängernd, sondern alle durchgeführten operativen, onkologischen Eingriffe. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied, der die Rolle einer chirurgischen Intervention hätte bestätigen können. Auch die Anzahl der durchgeführten Vorbehandlungen erwies sich nicht als prognostischer Parameter. Ein sogenanntes „chirurgisches Selektionsbias“²⁸⁵, bei dem „günstigere“ Patientengruppen einer operativen Therapie zugeführt werden und damit ein automatisch besseres Langzeitüberleben aufweisen, sollte bei jeder Analyse ausgeschlossen werden.

Obwohl der KI in unserer Studienpopulation keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigte, erwies sich der KI bei Ezziddin et al.²⁸⁶ als wichtiger prognostischer Faktor bei Patienten mit NEN.

Ekeblad et al.²⁸⁷ fanden heraus, dass die Prognose für untergewichtige Patienten mit einer pankreatischen NEN ($\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$) signifikant schlechter ausfiel. Im Vergleich dazu haben wir den Einfluss von Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) auf das Überleben untersucht. Das Übergewicht erwies sich in unserer Patientenkohorte nicht als aussagekräftiger Parameter. Dies kann jedoch auch der Heterogenität in unserer Patientenkohorte geschuldet sein, da wir nicht nur eine bestimmte Subgruppe (wie z. B. nur pankreatische NEN) in unsere Analyse inkludierten. Dieselben Autoren konnten zudem zeigen, dass mithilfe der TNM-Klassifikation Aussagen über das Überleben getroffen werden können. Insbesondere waren hohe T-Stadien mit einem kürzeren Überleben assoziiert. Darüber hinaus vermuteten Ekeblad et al., dass die Invasion großer Gefäße schwerwiegendere Auswirkungen auf das Überleben zeige, als Lymphknotenmetastasen²⁸⁷. In unserer Studie wurde die Minderheit der Patienten in der Überlebensanalyse zur TNM-Klassifikation inkludiert, sodass eine Aussage über den prognostischen Wert der TNM-

Klassifikation nur schwer zu treffen ist. Unumstritten ist jedoch, dass neben der TNM-Klassifikation auch weitere Klassifikationssysteme (wie z. B. die WHO-Klassifikation) existieren, die ebenso von prognostischer Bedeutung zu sein scheinen ²⁸⁷.

Neben der frühzeitigen Diagnosestellung gilt auch die Charakterisierung des Proliferationspotenzials einer NEN als wichtiger prognostischer Faktor ^{288,289}, der sich laut Hörsch et al. ²⁹⁰ auch zur Vorselektion besonders geeigneter Patientengruppen vor Beginn einer PRRT eigne: So zeigten Patienten mit einem Ki67-Index von $< 20\%$ bessere Therapieergebnisse als jene mit einem Ki67-Index $> 20\%$. Darüber hinaus berichteten einige Autoren, dass ein hoher Ki-67-Proliferationsindex mit einem schnellen Tumorwachstum und einem kürzeren Überleben sowohl in funktionalen wie auch nicht-funktionalen GEP-NEN korreliert ^{291,292}. Pape et al. ²⁸⁴ analysierten die Bedeutung des Ki67-Proliferationsindex in einer Studienkohorte von 257 Patienten, bei denen er in 2/3 der Fälle bestimmt wurde. Im Patientenkollektiv von Hörsch et al. ²⁹⁰ erfolgte die Bestimmung des Ki67-Indexes ca. in der Hälfte der Fälle (52 %). Ähnlich verhielt es sich in unserer Analyse, wo die Erfassung des Ki67-Indexes bei 56,7 % der Patienten gelang. Im Vergleich zu den beiden vorher genannten Arbeitsgruppen fiel unser Patientenkollektiv deutlich kleiner aus. Dennoch erwies sich der Ki67-Index nach unserer univariaten Analyse als ein signifikanter Parameter mit Einfluss auf das Überleben. Dieses Ergebnis konnte von mehreren Autoren bestätigt werden ^{286,288,289,291}.

Die Überlebensrate wird maßgeblich durch die Lokalisation des Primarius beeinflusst. Obwohl in unserer Patientenkohorte hierfür keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden, sind pankreatische NEN mit der schlechtesten Prognose und NEN des bronchopulmonalen Traktes, der Appendix oder NEN des Rektums mit einer besseren Prognose assoziiert ²⁹³. Darüber hinaus hat auch die Lokalisation möglicher Fernmetastasen einen entscheidenden Einfluss auf das Überleben. Strosberg et al. ²⁸² schrieben, dass in ihrem Patientenkollektiv Knochenmetastasen während einer Krankheitsprogression auftraten und mit einer 5-JÜR von nur 20 % vergesellschaftet waren. Diese Beobachtung sowie die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organsysteme zeigten in unserer Studie keinen Einfluss auf das Überleben.

4.5 Limitationen des Studiendesigns

4.5.1 Allgemeines

Das kleine Patientenkollektiv – bedingt durch die Rarität der NEN – und die somit auch nicht-randomisiert erfolgte Zuteilung der inkludierten Patienten sowie die retrospektive Erhebung der Daten vermindern die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung.

Wie Tabelle 35 zeigt, sind die zu dieser Thematik bislang veröffentlichten Studien zumeist an kleinen Patientenkollektiven entstanden. Größere Patientenzahlen im Hinblick auf eine patientenspezifische Dosimetrie finden sich bei Sandström et al.²⁴², die 200 Patienten mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapierten. Sandström et al. konzentrierten sich hierbei auf die Knochenmarks- und Nierendosis. Auch bei Schuchardt et al.²⁹⁴ setzte sich das Patientenkollektiv aus 185 Patienten zusammen.

Die Ergebnisse aus den meist kleineren Patientenkollektiven wurden im Jahr 2013 durch eine prospektive Multi-Center-Studie von Hörsch et al.²⁹⁰ erweitert. Diese inkludierte 297 Patienten, von denen 160 mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapiert wurden (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35 – Vergleich der Größe des untersuchten Patientenkollektivs innerhalb mehrerer Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Publikationsjahr	Anzahl der Patienten
KNUK Rostock	-	30
Bodei et al. ²⁶⁰	2011	51
Cremonesi et al. ²⁴⁵	2006	10
Forrer et al. ²⁹⁵	2009	15
Garkavij et al. ²³⁴	2010	16
Gupta et al. ²³⁷	2013	61
Kwekkeboom et al. ²¹⁹	2001	5
Sandström et al. ^{232,242}	2010	24
	2013	200
Schuchardt et al. ²⁹⁴	2013	185
Wehrmann et al. ²¹⁸	2007	61
Hörsch et al. ²⁹⁰	2013	133

Tabelle 35 – Übersicht über die Patientenzahlen bei der ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-Dosimetrie im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen. Bis auf wenige Ausnahmen sind auch diese Untersuchungen an kleinen Patientenkollektiven entstanden.

Einen weiteren möglichen Bias stellt die breite Heterogenität der Tumorentitäten bzw. der unterschiedlichen Unterformen der NEN dar. Diese ungleichmäßige Verteilung der Primärlokalisationen der NEN führt zu einer Strukturungleichheit innerhalb des Patientenkollektivs. Zwar existieren mehrere Arbeiten, die den Fokus auf GEP-NEN legen^{296,297}, die Datenlage mit Spezialisierung auf die verbleibenden Unterformen der NEN ist jedoch nach wie vor eingeschränkt.

Demnach erweist es sich aufgrund der Seltenheit NEN als schwierig, ein statistisch vollständig valides Testkollektiv für diese Tumorentität zu finden.

4.5.2 Klinische Nachbeobachtungszeit

Aufgrund der nur schrittweise möglichen Informationsbeschaffung ergaben sich z. T. unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten und damit eine Strukturungleichheit innerhalb des Patientenkollektivs.

Im Vergleich zu anderen Arbeitsgruppen (s. Tabelle 36), die sich jedoch auf das Langzeit-Follow-Up nach erfolgter ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie konzentrieren, erscheinen die medianen Nachbeobachtungszeiten in dieser Arbeit mit 14,5 bzw. mit 26 Monaten entsprechend kürzer. Die Spannweiten dieser Arbeiten sind allerdings ähnlich breit gefächert.

Tabelle 36 – Vergleich der Nachbeobachtungszeiten

Arbeitsgruppe	Mediane Nachbeobachtungszeit (Spannweite)
KNUK Rostock	14,5 (0-28) Monate / 26 (7-39) Monate
Bodei et al. ^{204,298}	30 (3-97) Monate
	30 (1-180) Monate
Valkema et al. ²⁴⁴	2,4 (1,7-4,0) Jahre
Hörsch et al. ²⁹⁰	19,6 (1-230 und 1-92) Monate

Tabelle 36 – Mediane Nachbeobachtungszeiten und entsprechende Spannweiten bei der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie im Vergleich. Zwar fallen die Nachbeobachtungszeiten anderer Arbeitsgruppen länger aus, die Spannweiten sind allerdings ähnlich breit gefächert. Insbesondere die Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten, die in dieser Arbeit für die Überlebensanalysen galt, ähnelt den Nachbeobachtungszeiten von Bodei et al. (30 Monate).

5 Zusammenfassung

Einleitung: Die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) mit ^{177}Lu -DOTATATE stellt einen vielversprechenden Ansatz in der palliativen Behandlung inoperabler neuroendokriner Neoplasien (NEN) dar. Hierbei sollen die interpersonelle Variabilität in der Bioverteilung als auch im Tumor-Uptake, aber auch die Schonung möglicher Risikoorgane (vor allem der Nieren und des Knochenmarks) sowie umgebender Gewebe adressiert werden. Daher wird eine präzise und gleichzeitig verlässliche Organ- und Tumordosimetrie benötigt, was bislang eine komplexe und zeitaufwändige Herausforderung darstellte.

Obwohl die PRRT mit nephro- und hämatotoxischen Auswirkungen assoziiert ist, gilt sie dennoch als eine relativ sichere palliative Behandlungsmethode bei NEN mit entsprechend guten Tumorsprechraten. Die zusätzliche Gabe positiv geladener Aminosäuren soll die renale Reabsorption reduzieren und damit die Nieren als dosislimitierende Organe schonen.

Als recht heterogene Tumorentität wirken mehrere Einflussfaktoren als mögliche prognostische Parameter auf das Langzeitüberleben jener Patienten, die sich einer PRRT unterzogen haben, ein. Die Untersuchung dieser Parameter ist damit nicht nur von prognostischem Wert, sondern kann auch zur Risikostratifizierung beitragen.

Fragestellungen: Welche dosimetrischen Ergebnisse können an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Rostock (KNUK) (auch im Hinblick auf mögliche Risikoorgane) verzeichnet werden und wie fällt die Kinetik von ^{177}Lu -DOTATATE aus? Bedeutet die Verwendung der semi-automatischen HERMES-Dosimetrie-Software eine bessere Implementierung der Dosimetrie in den klinischen Alltag? Welches Therapieansprechen wird verzeichnet? Welche Nebenwirkungen treten unter der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie auf und besteht eine Assoziation zur applizierten Dosis? Welche Faktoren beeinflussen das Überleben?

Patienten und Methoden: 30 Patienten (14 W, 16 M) mit einer fortgeschrittenen NEN wurden zwischen August 2011 bis einschließlich September 2013 mit 1-5 Zyklen ^{177}Lu -DOTATATE therapiert. Alle Dosisberechnungen erfolgten mit dem HERMES Hybrid-Dosimetrie-Modul™ (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden). Außerdem wurden das klinische und biochemische Therapieansprechen, die hämato- und nephrotoxischen Nebenwirkungen sowie Einflussfaktoren auf das Überleben analysiert. Die Ergebnisse wurden statistisch unter Verwendung der Bonferroni-Korrektur mittels Excel (Microsoft Office, 2013) und SPSS (Scientific Package for Social Science, Version 20.0 für Windows, SPSS, Chicago, IL, USA) ausgewertet.

Ergebnisse: Es konnten 49 Therapiezyklen ausgewertet werden, bei denen eine mittlere absorbierte Nierendosis von $5,13 \pm 2,12$ Gy ($0,69 \pm 0,29$ mGy/MBq), eine mittlere Leberdosis von

$4,49 \pm 2,49$ Gy ($0,61 \pm 0,34$ mGy/MBq) und eine mittlere Milzdosis von $14,44 \pm 8,97$ Gy ($1,95 \pm 1,21$ mGy/MBq) errechnet wurden. Die durchschnittliche absorbierte Dosis der Tumoraläsionen betrug $31,43 \pm 36,86$ Gy ($4,25 \pm 4,98$ mGy/MBq). Hinsichtlich der Lokalisation verschiedener Tumormetastasen konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden ($\chi^2[3] = 1,856$; $p = 0,603$).

Das Therapieansprechen und die Nebenwirkungen der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie wurden über einen Nachbeobachtungszeitraum von 14,5 Monaten (0-28 Monate) untersucht. Der Nachbeobachtungszeitraum der Überlebensanalysen erstreckte sich über 26 Monate (7-39 Monate). Nach vier Therapiezyklen zeigten zehn Patienten (47,6 %) ein regredientes (RD), acht (38,1 %; SD) und drei (14,3 %; PD) ein progredientes Erkrankungsstadium ($n = 21$). Damit hatten 85,7 % (RD + SD) der Patienten von der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie profitiert. Die biochemische Auswertung zeigte verminderte posttherapeutische Chromogranin A- und Serotonin-Werte. Diese waren im prätherapeutischen Vergleich um 38,6 bzw. um 37,6 % geringer. Bei zehn Patienten (71,4 %) waren beide Werte vermindert.

Es wurden ein posttherapeutischer Hämoglobinabfall sowie verminderte Thrombozyten- und Leukozytenzahlen verzeichnet. Die Veränderungen der Thrombozyten- und Leukozytenzahlen waren hoch signifikant ($p < 0,001$). Zwischen den Blutbildveränderungen und der kumulierten Dosis an ^{177}Lu -DOTATATE bestand eine negative Korrelation. Nach Abschluss des letzten studieninternen Zyklus wurde ein leicht gesteigerter durchschnittlicher Serumkreatininwert (+ 1 %) beobachtet. Die mittlere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) war von $75,3 \pm 34$ auf $72,2 \pm 29,4$ ml/min gesunken ($n = 28$; $p = 0,94$).

Die 2- und 3-JÜR betrugen 93,1 % bzw. 82,8 %. In der univariaten Analyse erwiesen sich das Therapieansprechen ($p = 0,014$; $n = 28$) sowie der Ki67-Proliferationsindex ($p = 0,045$; $n = 17$) als signifikante Einflussfaktoren mit Auswirkungen auf das Überleben. Die multivariate Analyse konnte diese Annahme nicht bestätigen.

Schlussfolgerungen: Aufgrund der intra- und interindividuellen Variabilität ist die Kenntnis der absorbierten Organ- und Tumordosen wünschenswert. Das HERMES Hybrid Dosimetrie™ Modul erwies sich als verlässliches und benutzerfreundliches Tool, das im klinischen Alltag unter Zeitersparnis angewandt werden kann. Als nächster Schritt ist die vollständige Integration von 3D-SPECT-Aufnahmen zu allen Zeitpunkten angezeigt.

Die ^{177}Lu -DOTATATE-PRRT wurde gut toleriert und zeigte ein sowohl klinisches wie auch biochemisches Therapieansprechen, sodass es eine gute palliative Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenen NEN darstellt.

Literaturverzeichnis

- 1 Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Seregni E, Bombardieri E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999; 86: 858–865.
- 2 Rinke A, Arnold R. Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie* 2014; 2–13.
- 3 Baldelli R, A. Barnabei, L. Rizza, A. M. Isidori, F. Rota, P. Di Giacinto, A. Paoloni, F. Torino, S. M. Corsello, A. Lenzi, M. Appetecchia. Somatostatin Analogs Therapy in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Aspects and New Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5:7: 1–10.
- 4 Bieglmayer C. Chromogranin A: Ein universeller Marker für neuroendokrine Tumoren. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* 2010; 3: 8–14.
- 5 Klöppel G. Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor: Klassifizierung im Magen-Darm-Trakt und Pankreas. *Dtsch Arztebl International* 2003; 100: A-1932-1942.
- 6 Wiedenmann B, Huttner W. Synaptophysin and chromogranins/secretogranins widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1989; 58: 95-121.
- 7 Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. *Pancreas* 2010; 39.
- 8 Warner, Richard R P. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: a review of clinically significant advances. *Gastroenterology* 2005; 128: 1668–1684.
- 9 Lefebvre M, Foulkes WD. Pheochromocytoma and paraganglioma syndromes: genetics and management update. *Curr Oncol* 2014; 21: e8–e17.
- 10 Bystrom C, Larsson C, Blomberg C, Sandelin K, Falkmer U, Skogseid B, Oberg K, Werner S, Nordenskjöld M. Localization of the MEN1 gene to a small region within chromosome 11q13 by deletion mapping in tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990; 87: 1968–1972.

- 11 Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 1996; 89: 653–669.
- 12 Burgess JR, Harle RA, Tucker P, Parameswaran V, Davies P, Greenaway TM, Shepherd JJ. Adrenal lesions in a large kindred with multiple endocrine neoplasia type 1. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 1996; 131: 699–702.
- 13 Darling TN, Skarulis MC, Steinberg SM, Marx SJ, Spiegel AM, Turner M. Multiple facial angiofibromas and collagenomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Archives of dermatology* 1997; 133: 853–857.
- 14 Lenders, Jacques W M, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–675.
- 15 Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and Molecular Aspects of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Digestion* 2000; 62(suppl 1): 19–26.
- 16 Panetta R, Greenwood MT, Warszynska A, Demchyshyn LL, Day R, Niznik HB, Srikant CB, Patel YC. Molecular cloning, functional characterization, and chromosomal localization of a human somatostatin receptor (somatostatin receptor type 5) with preferential affinity for somatostatin-28. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 417–427.
- 17 Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20: 157–198.
- 18 Yamada Y, Post SR, Wang K, Tager HS, Bell GI, Seino S. Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract, and kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 251–255.
- 19 Yamada Y, Reisine T, Law SF, Ihara Y, Kubota A, Kagimoto S, Seino M, Seino Y, Bell GI, Seino S. Somatostatin receptors, an expanding gene family: cloning and functional characterization of human SSTR3, a protein coupled to adenylyl cyclase. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 2136–2142.
- 20 Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum J, Feniuk W, Humphrey PPA, O'Carroll A, Patel YC, Schonbrunn A, Taylor JE, Reisine T. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends in Pharmacological Sciences*; 16: 86–88.
- 21 Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, Brandau W, Bockisch A, Boy C. Differential uptake of (68)Ga-DOTATOC and (68)Ga-DOTATATE in PET/CT

- of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer 2013; 194: 353–371.
- 22 Höfler H, Stier A, Schusdziarra V, Siewert J R. Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas und ihre therapeutische Relevanz. Chirurg 1997; 107–115.
- 23 Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer 2003; 97: 934–959.
- 24 Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Müller-Nordhorn J, Koch M, Röcken C, Rindi G, Ruszniewski P, Wiedenmann B, Pape U. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: Tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. Cancer 2011; 117: 3332–3341.
- 25 Wang Y, Giel-Moloney M, Rindi G, Leiter AB. Enteroendocrine precursors differentiate independently of Wnt and form serotonin expressing adenomas in response to active beta-catenin. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2007; 104: 11328–11333.
- 26 La Rosa S, Vanoli A. Gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions. J Clin Pathol 2014; 67: 938–948.
- 27 Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman F. T., Carneiro F., Hruban R. H., Theise N. D. (Hrsg.). WHO Classification of Tumours 13–14. IARC, Lyon, 2010.
- 28 Pape U, Jann H, Muller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Rocken C, Rindi G, Wiedenmann B. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Cancer 2008; 113: 256–265.
- 29 Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK (Hrsg. 2012). Cancer Staging Atlas. A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook. Second Edition Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Dordrecht, London, 2012.
- 30 Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. Arch Pathol Lab Med 2010; 134: 1628–1638.

- 31 Fizazi K, Greco F, Pavlidis N, Pentheroudakis G, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2011; 22: vi64.
- 32 Shen P, Jackson L, Carter JE, Levine EA. Surgical Therapy for Metastatic Carcinomas of Unknown Origin. In: Wick MR (Hrsg.). *Metastatic Carcinomas of Unknown Origin* 225. 1 Demos Medical Publishing, 2008.
- 33 Collado Martin R, Garcia Palomo A, de la Cruz Merino, L, Borrega Garcia P, Baron Duarte, F J. Clinical guideline SEOM: cancer of unknown primary site. *Clin Transl Oncol* 2014.
- 34 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey J, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26: 3063–3072.
- 35 Modlin IM, Moss SF, Oberg K, Padbury R, Hicks RJ, Gustafsson BI, Wright NA, Kidd M. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumours: current diagnosis and management. *Med J Aust* 2010; 193: 46–52.
- 36 McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1985; 89: 8–17.
- 37 Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Current opinion in oncology* 2008; 20: 1–12.
- 38 Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, Kidd M, Modlin IM. Carcinoid heart disease. *International journal of cardiology* 2008; 129: 318–324.
- 39 Kulke MH, Bendell J, Kvols L, Picus J, Pommier R, Yao J. Evolving diagnostic and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of hematology & oncology* 2011; 4: 29.
- 40 Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R, Ruffie P, Schlumberger M. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *British Journal of Cancer* 1998; 78: 1102–1107.
- 41 Oberg K. Diagnosis and treatment of carcinoid tumors. *Expert review of anticancer therapy* 2003; 3: 863–877.

- 42 Modlin IM, Champaneria MC, Chan, Anthony K C, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102: 1464–1473.
- 43 Schindl M, Kaczirek K, Kaserer K, Niederle B. Is the New Classification of Neuroendocrine Pancreatic Tumors of Clinical Help? *World J. Surg.* 2000; 24: 1312-1318.
- 44 Mezzetti M, Raveglia F, Panigalli T, Giuliani L, Lo Giudice F, Meda S, Conforti S. Assessment of outcomes in typical and atypical carcinoids according to latest WHO classification. *The Annals of Thoracic Surgery* 2003; 76: 1838–1842.
- 45 Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years--an analysis of 1,714 consecutive patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1995; 13: 1215–1220.
- 46 Elliott JA, Osterlind K, Hirsch FR, Hansen HH. Metastatic patterns in small-cell lung cancer: correlation of autopsy findings with clinical parameters in 537 patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1987; 5: 246–254.
- 47 Asamura H, Kameya T, Matsuno Y, Noguchi M, Tada H, Ishikawa Y, Yokose T, Jiang S, Inoue T, Nakagawa K, Tajima K, Nagai K. Neuroendocrine neoplasms of the lung: a prognostic spectrum. *J Clin Oncol* 2006; 24: 70–76.
- 48 Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, Haga Y, Fujisawa T, Ohwada H. Clinical characterization of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma and large cell carcinoma with neuroendocrine morphology. *Cancer* 2001; 91: 1992–2000.
- 49 Jiang SX, Kameya T, Shoji M, Dobashi Y, Shinada J, Yoshimura H. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a histologic and immunohistochemical study of 22 cases. *The American journal of surgical pathology* 1998; 22: 526–537.
- 50 Takei H, Asamura H, Maeshima A, Suzuki K, Kondo H, Niki T, Yamada T, Tsuchiya R, Matsuno Y. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a clinicopathologic study of eighty-seven cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2002; 124: 285–292.

-
- 51 Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, Terzi A, Cardillo G, Filosso P, Rea F, Facciolo F, Pelosi G, Gandini S, Calabro F, Casali C, Marulli G, Spaggiari L. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung cancer* (Amsterdam, Netherlands) 2006; 53: 111–115.
- 52 Paci M, Cavazza A, Annessi V, Putrino I, Ferrari G, Franco S de, Sgarbi G. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a 10-year clinicopathologic retrospective study. *The Annals of Thoracic Surgery* 2004; 77: 1163–1167.
- 53 Rossi G, Cavazza A, Marchioni A, Longo L, Migaldi M, Sartori G, Bigiani N, Schirosi L, Casali C, Morandi U, Facciolongo N, Maiorana A, Bavieri M, Fabbri LM, Brambilla E. Role of chemotherapy and the receptor tyrosine kinases KIT, PDGFRalpha, PDGFRbeta, and Met in large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23: 8774–8785.
- 54 Battafarano RJ, Fernandez FG, Ritter J, Meyers BF, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Large cell neuroendocrine carcinoma: an aggressive form of non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2005; 130: 166–172.
- 55 Skuladottir H, Hirsch FR, Hansen HH, Olsen JH. Pulmonary neuroendocrine tumors: incidence and prognosis of histological subtypes. A population-based study in Denmark. *Lung cancer* (Amsterdam, Netherlands) 2002; 37: 127–135.
- 56 Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134: 315–329.
- 57 Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *The Journal of urology* 1992; 147: 1–10.
- 58 Dahia PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nature reviews. Cancer* 2014; 14: 108–119.
- 59 Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *The New England journal of medicine* 2002; 346: 1459–1466.

- 60 Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HPH. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *Journal of Hypertension* 2006; 24.
- 61 Anderson, GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *Journal of Hypertension* 1994; 12: 609–615.
- 62 Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2004; 27: 193–202.
- 63 Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Archives of internal medicine* 1987; 147: 1289–1293.
- 64 Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *American journal of surgery* 2000; 179: 212–215.
- 65 Ellger B, Debaveye Y, Van den Berghe G. Endokrine Störungen in der Intensivmedizin. In: van Aken H, Reinhart K, Zimpfer M, Welte T (Hrsg.). *Intensivmedizin* 1325. 2 Thieme, Stuttgart, 2007.
- 66 Bornemann M, Hill SC, Kidd, G S 2nd. Lactic acidosis in pheochromocytoma. *Annals of Internal Medicine* 1986; 105: 880–882.
- 67 Höppner W, Mundschenk J, Dieterich KD, Kopf D, Lehnert H. Phäochromozytom: Klinik, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International* 2001; 98: A-2502.
- 68 Herrera MF, Stone E, Deitel M, Asa SL. Pheochromocytoma producing multiple vasoactive peptides. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 1992; 127: 105–108.
- 69 Gordon DL, Atamian SD, Brooks MH, Gattuso P, Castelli MJ, Valaitis J, Thomas W, JR. Fever in pheochromocytoma. *Archives of internal medicine* 1992; 152: 1269–1272.
- 70 O'Riordain DS, Young, W F Jr, Grant CS, Carney JA, van Heerden JA. Clinical spectrum and outcome of functional extraadrenal paraganglioma. *World journal of surgery* 1996; 20: 916-21; discussion 922.
- 71 Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, Morgan WM 3rd, Neblett WW 3rd, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL, Abumrad NN, Scott HW Jr. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Annals of surgery* 1999; 229: 755-64; discussion 764-6.

- 72 John H, Ziegler WH, Hauri D, Jaeger P. Pheochromocytomas: can malignant potential be predicted? *Urology* 1999; 53: 679–683.
- 73 Proye CA, Vix M, Jansson S, Tisell LE, Dralle H, Hiller W. "The" pheochromocytoma: a benign, intra-adrenal, hypertensive, sporadic unilateral tumor. Does it exist? *World journal of surgery* 1994; 18: 467–472.
- 74 Hanna NN, Kenady DE. Pheochromocytoma. In: Holzheimer RG, Mannick JA (Hrsg.). *Surgical Treatment. Evidence-Based and Problem-Oriented*. Zuckschwerdt Publishers, München, 2001.
- 75 Jrebi N, Iqbal C, Joliat G, Sebo T, Farley D. Review of Our Experience With Neuroblastoma and Ganglioneuroblastoma in Adults. *World J Surg* 2014; 38: 2871–2874.
- 76 Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL. Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *Journal of pediatric hematology/oncology* 1997; 19: 428–432.
- 77 Howman-Giles R, Shaw PJ, Uren RF, Chung DKV. Neuroblastoma and Other Neuroendocrine Tumors. *Pediatric Nuclear Medicine Update (Part I)* 2007; 37: 286–302.
- 78 Keu KV, Iagaru A. Neuroblastoma. In: Daldrop-Link HE, Newman B (Hrsg.). *Pearls and Pitfalls in Pediatric Imaging. Variants and Other Difficult Diagnoses* 294. Cambridge University Press, Cambridge, 2014.
- 79 Mitchell WG, Davalos-Gonzalez Y, Brumm VL, Aller SK, Burger E, Turkel SB, Borchert MS, Hollar S, Padilla S. Opsoclonus-ataxia caused by childhood neuroblastoma: developmental and neurologic sequelae. *Pediatrics* 2002; 109: 86–98.
- 80 Williams TH, House RF Jr, Burgert EO Jr, Lynn HB. Unusual manifestations of neuroblastoma: chronic diarrhea, polymyoclonia-opsoclonus, and erythrocyte abnormalities. *Cancer* 1972; 29: 475–480.
- 81 Evans AE, D'Angio GJ. Age at diagnosis and prognosis in children with neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23: 6443–6444.
- 82 London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, Shimada H, Thorner P, Brodeur G, Maris JM, Reynolds CP, Cohn SL. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *Journal*

- of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005; 23: 6459–6465.
- 83 Schmidt M, Simon T, Hero B, Eschner W, Dietlein M, Sudbrock F, Bongartz R, Berthold F, Schicha H. Is there a benefit of ¹³¹I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004. *Nuklearmedizin* 2006; 45: 145-51; quiz N39-40.
 - 84 Prokopakis E, Doulaptsi M, Kaprana A, Velegrakis S, Vlastos Y, Velegrakis G. Treating medullary thyroid carcinoma in a tertiary center. Current trends and review of the literature. *Hippokratia* 2014; 18: 130–134.
 - 85 Moo-Young TA, Traugott AL, Moley JF. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *The Surgical clinics of North America* 2009; 89: 1193–1204.
 - 86 Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill, C S Jr, Hickey RC, Samaan NA. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984; 63: 319–342.
 - 87 Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. *Oncologist* 2013; 18: 1093–1100.
 - 88 Erstad DJ, Jr, Cusack JC. Mutational analysis of merkel cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2014; 6: 2116–2136.
 - 89 Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. The etiology and epidemiology of merkel cell carcinoma. *Current problems in cancer* 2010; 34: 14–37.
 - 90 Meland NB, Jackson IT. Merkel cell tumor: diagnosis, prognosis, and management. *Plastic and reconstructive surgery* 1986; 77: 632–638.
 - 91 Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *Journal of cutaneous pathology* 2010; 37: 20–27.
 - 92 Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P, Scarpa A, Falconi M. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011; 150: 75–82.

- 93 Mayo SC, de Jong, Mechteld C, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, Celinski SA, Kooby DA, Staley CA, Stokes JB, Chu CK, Ferrero A, Schulick RD, Choti MA, Menta G, Strub J, Bauer TW, Adams RB, Aldrighetti L, Capussotti L, Pawlik TM. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 3129–3136.
- 94 Alagusundaramoorthy SS, Gedaly R. Role of surgery and transplantation in the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumor. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14348–14358.
- 95 Le Treut YP, Gregoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, Castaing D, Soubrane O, Boillot O, Manton G, Homayounfar K, Bustamante M, Azoulay D, Wolf P, Krawczyk M, Pascher A, Suc B, Chiche L, de Urbina JO, Meizlik V, Pascual M, Lodge, J Peter A, Gruttaduria S, Paye F, Pruvot F, Thorban S, Foss A, Adam R. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe-results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Annals of surgery* 2013; 257: 807–815.
- 96 Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998; 66: 1307–1312.
- 97 Anthuber M, Jauch KW, Briegel J, Groh J, Schildberg FW. Results of liver transplantation for gastroenteropancreatic tumor metastases. *World J Surg* 1996; 20: 73–76.
- 98 Bechstein WO, Neuhaus P. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 507–514.
- 99 Gedaly R, Daily MF, Davenport D, McHugh PP, Koch A, Angulo P, Hundley JC. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg* 2011; 146: 953–958.
- 100 Castano JP, Sundin A, Maecke HR, Villabona C, Vazquez-Albertino R, Navarro E, Oberg K. Gastrointestinal neuroendocrine tumors (NETs): new diagnostic and therapeutic challenges. *Cancer Metastasis Rev* 2014; 33: 353–359.
- 101 Funa K, Alm GV, Ronnblom L, Oberg K. Evaluation of the natural killer cell-interferon system in patients with mid-gut carcinoid tumours treated with leucocyte interferon. *Clin Exp Immunol* 1983; 53: 716–724.

- 102 Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 129–133.
- 103 Plataniias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 375–386.
- 104 Arnold R, Rinke A, Klose K, Muller H, Wied M, Zamzow K, Schmidt C, Schade-Brittinger C, Barth P, Moll R, Koller M, Unterhalt M, Hiddemann W, Schmidt-Lauber M, Pavel M, Arnold CN. Octreotide versus octreotide plus interferon-alpha in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 761–771.
- 105 Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 687–693.
- 106 Faiss S, Pape U, Bohmig M, Dorffle Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689–2696.
- 107 Oberg K. Future aspects of somatostatin-receptor-mediated therapy. *Neuroendocrinology* 2004; 80 Suppl 1: 57–61.
- 108 Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, Herder W de, Rindi G, Ruszniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966–973.
- 109 Shojamanesh H, Gibril F, Louie A, Ojeaburu JV, Bashir S, Abou-Saif A, Jensen RT. Prospective study of the antitumor efficacy of long-term octreotide treatment in patients with progressive metastatic gastrinoma. *Cancer* 2002; 94: 331–343.
- 110 Atwell TD, Charboneau JW, Que FG, Rubin J, Lewis BD, Nagorney DM, Callstrom MR, Farrell MA, Pitot HC, Hobday TJ. Treatment of neuroendocrine cancer metastatic to the liver: the role of ablative techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28: 409–421.
- 111 Rougier P, Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 73–78.

- 112 Moertel CG, Lavin PT, Hahn RG. Phase II trial of doxorubicin therapy for advanced islet cell carcinoma. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1567–1569.
- 113 Altimari AF, Badrinath K, Reisel HJ, Prinz RA. DTIC therapy in patients with malignant intra-abdominal neuroendocrine tumors. *Surgery* 1987; 102: 1009–1017.
- 114 Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, Wide L, Wilander E, Öberg K. Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer* 1990; 65: 1883–1890.
- 115 Bukowski RM, Tangen C, Lee R, Macdonald JS, Einstein, A B Jr, Peterson R, Fleming TR. Phase II trial of chlorozotocin and fluorouracil in islet cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1914–1918.
- 116 Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303: 1189–1194.
- 117 Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 519–523.
- 118 Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991; 68: 227–232.
- 119 Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 259S-271S.
- 120 Carney DN. Prophylactic cranial irradiation and small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 1999; 341: 524–526.
- 121 Samson DJ, Seidenfeld J, Simon GR, Turrisi, Andrew T 3rd, Bonnell C, Ziegler KM, Aronson N. Evidence for management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132: 314S-323S.
- 122 Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA, Koss MN. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 934–944.
- 123 Iyoda A, Hiroshima K, Baba M, Saitoh Y, Ohwada H, Fujisawa T. Pulmonary large cell carcinomas with neuroendocrine features are high-grade neuroendocrine tumors. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1049–1054.

- 124 Iyoda A, Makino T, Koezuka S, Otsuka H, Hata Y. Treatment options for patients with large cell neuroendocrine carcinoma of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 351–356.
- 125 Sun J, Ahn M, Ahn JS, Um S, Kim H, Kim HK, Choi YS, Han J, Kim J, Kwon OJ, Shim YM, Park K. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 2012; 77: 365–370.
- 126 Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, Keiser HR. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988; 109: 267–273.
- 127 Kusumakumari P, Ajithkumar TV, Hariharan S, Varma RR, Chellam VG, Nair R, Nair MK. Intensive chemotherapy in children with stage IV neuroblastoma. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 867-872.
- 128 Green AA, Hayes FA, Hustu HO. Sequential cyclophosphamide and doxorubicin for induction of complete remission in children with disseminated neuroblastoma. *Cancer* 1981; 48: 2310–2317.
- 129 Petursson SR. Metastatic medullary thyroid carcinoma. Complete response to combination chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil. *Cancer* 1988; 62: 1899–1903.
- 130 Kokoska ER, Kokoska MS, Collins BT, Stapleton DR, Wade TP. Early aggressive treatment for Merkel cell carcinoma improves outcome. *Am J Surg* 1997; 174: 688–693.
- 131 Yao JC, Zhang JX, Rashid A, Yeung SJ, Szklaruk J, Hess K, Xie K, Ellis L, Abbruzzese JL, Ajani JA. Clinical and In vitro Studies of Imatinib in Advanced Carcinoid Tumors. *Clinical Cancer Research* 2007; 13: 234–240.
- 132 Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, Bello C, Deprimo S, Brega N, Massimini G, Armand J, Scigalla P, Raymond E. Safety, pharmacokinetic, and anti-tumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 25–35.
- 133 Duran I, Kortmansky J, Singh D, Hirte H, Kocha W, Goss G, Le L, Oza A, Nicklee T, Ho J, Birle D, Pond GR, Arboine D, Dancey J, Aviel-Ronen S, Tsao M, Hedley D, Siu LL. A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *British Journal of Cancer* 2006; 95: 1148–1154.

- 134 Virgolini IJ, Gabriel M, Guggenberg E von, Putzer D, Kendler D, Decristoforo C. Role of radiopharmaceuticals in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2009; 45 Suppl 1: 274–291.
- 135 Gill GV, Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgraduate Medical Journal* 1997; 73: 640–641.
- 136 Ulbrecht JS, Schmeltz R, Aarons JH, Greene DA. Insulinoma in a 94-year-old woman: long-term therapy with verapamil. *Diabetes Care* 1986; 9: 186–188.
- 137 Banasch M, Schmitz F. Diagnosis and treatment of gastrinoma in the era of proton pump inhibitors. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 573–578.
- 138 Murugesan, S V M, Varro A, Pritchard DM. Review article: Strategies to determine whether hypergastrinaemia is due to Zollinger-Ellison syndrome rather than a more common benign cause. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1055–1068.
- 139 Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight, George S Jr, Tyler DS, Olson, John A Jr. Iodine -131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery* 2003; 134: 956-62; discussion 962-3.
- 140 Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, Tytgat H, Moreno S, Tavernier B, Vallet B, Proye, C A G. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia* 2005; 60: 439–444.
- 141 Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg* 1995; 169: 36-42; discussion 42-3.
- 142 Ruszniewski P, Malka D. Hepatic arterial chemoembolization in the management of advanced digestive endocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 79–83.
- 143 Zangos S, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Eichler K, Balzer J, Vogl TJ. Transarterielle Chemoembolisation (TACE) von Lebermetastasen – Ein palliativer Therapieansatz. *Radiologie* 2001; 41: 84-90.
- 144 Feun LG, Reddy KR, Yrizarry JM, Savaraj N, Guerra, J J Jr, Purser RK, Waldman S, Levi JU, Moffatt F, Morrell L. A phase I study of chemoembolization with cisplatin and lipiodol for primary and metastatic liver cancer. *American journal of clinical oncology* 1994; 17: 405–410.

- 145 Diamandidou E, Ajani JA, Yang DJ, Chuang VP, Brown CA, Carrasco HC, Lawrence DD, Wallace S. Two-phase study of hepatic artery vascular occlusion with microencapsulated cisplatin in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors. *American Journal of Roentgenology* 1998; 170: 339–344.
- 146 Dominguez S, Denys A, Madeira I, Hammel P, Vilgrain V, Menu Y, Bernades P, Ruzsiewicz P. Hepatic arterial chemoembolization with streptozotocin in patients with metastatic digestive endocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 151–157.
- 147 Falconi M, Bassi C, Bonora A, Sartori N, Procacci C, Talamini G, Mansueto GC, Pederzoli P. Role of chemoembolization in synchronous liver metastases from pancreatic endocrine tumours. *Dig Surg* 1999; 16: 32–38.
- 148 Starkhammar H, Hakansson L, Morales O, Svedberg J. Intra-arterial mitomycin C treatment of unresectable liver tumours. Preliminary results on the effect of degradable starch microspheres. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 1987; 26: 295–300.
- 149 Siperstein AE, Berber E. Cryoablation, percutaneous alcohol injection, and radiofrequency ablation for treatment of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2001; 25: 693–696.
- 150 Giovannini M, Seitz JF. Ultrasound-guided percutaneous alcohol injection of small liver metastases. Results in 40 patients. *Cancer* 1994; 73: 294–297.
- 151 Livraghi T, Vettori C, Lazzaroni S. Liver metastases: results of percutaneous ethanol injection in 14 patients. *Radiology* 1991; 179: 709–712.
- 152 Cooper IS. Cryogenic Surgery. *N Engl J Med* 1963; 268: 743–749.
- 153 Seifert JK, Cozzi PJ, Morris DL. Cryotherapy for neuroendocrine liver metastases. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 175–183.
- 154 Siperstein AE, Rogers SJ, Hansen PD, Gitomirsky A. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery* 1997; 122: 1147–54; discussion 1154–5.
- 155 Rossi S, Di Stasi M, Buscarini E, Quaretti P, Garbagnati F, Squassante L, Paties CT, Silverman DE, Buscarini L. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 759–768.
- 156 Hoffmann R, Jakobs TF, Tatsch K, Reiser MF. Selektive interne Radiotherapie bei fortgeschrittenen Lebertumoren und Metastasen. *Dtsch med Wochenschr* 2008; 133: 2099–2102.

- 157 Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH. Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with ¹³¹Iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1980; 21: 349–353.
- 158 Jodrell DI, Irvine AT, McCready VR, Woodcraft E, Smith IE. The use of ¹³¹I-MIBG in the imaging of metastatic carcinoid tumours. *Br J Cancer* 1988; 58: 663–664.
- 159 Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos, Renato A Valdes. ¹³¹I-MIBG therapy in metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 725–733.
- 160 Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 569–585.
- 161 Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours. *European journal of nuclear medicine* 1994; 21: 561–581.
- 162 Sisson JC, Frager MS, Valk TW, Gross MD, Swanson DP, Wieland DM, Tobes MC, Beierwaltes WH, Thompson NW. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *The New England journal of medicine* 1981; 305: 12–17.
- 163 Baulieu JL, Guilloteau D, Fetissof F, Caron J, Lecomte P, Guilmot JL, Lipinski F, Baulieu F, Itti R, Pourcelot L. Sympathetic paraganglioma. Scintigraphic detection using a new labeled molecule, meta-iodobenzylguanidine. *Presse medicale (Paris, France : 1983)* 1984; 13: 1679–1682.
- 164 Valk TW, Frager MS, Gross MD, Sisson JC, Wieland DM, Swanson DP, Mangner TJ, Beierwaltes WH. Spectrum of Pheochromocytoma in Multiple Endocrine Neoplasia. A Scintigraphic Portrayal Using ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine. *Annals of Internal Medicine* 1981; 94: 762–767.
- 165 Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltes WH. Scintigraphy with I-¹³¹ MIBG as an aid to the treatment of pheochromocytomas in patients with the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Henry Ford Hosp Med J* 1984; 32: 254–261.
- 166 Kalff V, Shapiro B, Lloyd R, Sisson JC, Holland K, Nakajo M, Beierwaltes WH. The spectrum of pheochromocytoma in hypertensive patients with neurofibromatosis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 2092–2098.

- 167 Moll L von, McEwan AJ, Shapiro B, Sisson JC, Gross MD, Lloyd R, Beals E, Beierwaltes WH, Thompson NW. Iodine-131 MIBG scintigraphy of neuroendocrine tumors other than pheochromocytoma and neuroblastoma. *J Nucl Med* 1987; 28: 979–988.
- 168 Baulieu JL, Guilloteau D, Delisle MJ, Perdrisot R, Gardet P, Delepine N, Baulieu F, Dupont JL, Talbot JN, Coutiris G. Radioiodinated meta-iodobenzylguanidine uptake in medullary thyroid cancer. A French cooperative study. *Cancer* 1987; 60: 2189–2194.
- 169 Clarke SE, Lazarus CR, Wraight P, Sampson C, Maisey MN. Pentavalent ^{99m}TcDMSA, ¹³¹I-MIBG, and ^{99m}TcMDP--an evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 1988; 29: 33–38.
- 170 Garaventa A, Guerra P, Arrighini A, Bertolazzi L, Bestagno M, Bernardi B de, Lanino E, Villavecchia GP, Claudiani F. Treatment of advanced neuroblastoma with I-131 meta-iodobenzylguanidine. *Cancer* 1991; 67: 922–928.
- 171 Hoefnagel CA, Taal BG, Valdes Olmos RA. Role of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy in carcinoids. *J Nucl Biol Med* 1991; 35: 346–348.
- 172 Giammarile F, Lumbroso J, Ricard M, Aubert B, Hartmann O, Schlumberger M, Parmentier C. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: influence of high dose on tumour site detection. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1180–1183.
- 173 Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, Beierwaltes WH, Meyers LJ, Ackerman R, Mangner TJ. Pheochromocytoma and the normal adrenal medulla: improved visualization with I-123 MIBG scintigraphy. *Radiology* 1985; 155: 789–792.
- 174 Dietlein M, Moka D, Schicha H. Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer. In: Biersack H, Grünwald F (Hrsg.). *Thyroid Cancer* 96. 2 Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 2005.
- 175 DeGroot LJ. Radioactive Iodide Therapy for Graves' Disease. In: Dutton JJ, Haik BG (Hrsg.). *Thyroid Eye Disease. Diagnosis and Treatment* 177. Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 2002.
- 176 Giammarile F, Chiti A, Lassmann M, Brans B, Flux G. EANM procedure guidelines for ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-mIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1039–1047.
- 177 Lewington VJ. Targeted radionuclide therapy for neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 497–501.

- 178 Baum RP, Kulkarni HR. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy - The Bad Berka Experience. *Theranostics* 2012; 2: 437–447.
- 179 Garcia-Carbonero R, Jimenez-Fonseca P, Teulé A, Barriuso J, Sevilla I. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) 2014. *Clin Transl Oncol* 2014; 16: 1025–1034.
- 180 Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Macke HR. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 273–282.
- 181 Ginj M, Chen J, Walter MA, Eltschinger V, Reubi JC, Maecke HR. Preclinical evaluation of new and highly potent analogues of octreotide for predictive imaging and targeted radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1136–1145.
- 182 Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, Maecke H. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 982–993.
- 183 Koopmans KP, de Vries, Elisabeth G E, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, van der Horst-Schrivers, Anouk N A, Jager PL. Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 728–734.
- 184 Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, Sullivan T, D'Souza D, Sullivan KP, Aldridge M, Waddington W, Gaze MN. 177Lu-DOTATATE Molecular Radiotherapy for Childhood Neuroblastoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2011; 52: 1041–1047.
- 185 Chakravarty R, Dash A, Pillai, M R A. Availability of yttrium-90 from strontium-90: a nuclear medicine perspective. *Cancer Biother Radiopharm* 2012; 27: 621–641.
- 186 Jodal L. Beta emitters and radiation protection. *Acta oncologica* (Stockholm, Sweden) 2009; 48: 308–313.
- 187 D'Arienzo M. Emission of β^+ Particles Via Internal Pair Production in the $0^+ - 0^+$ Transition of ^{90}Zr : Historical Background and Current Applications in Nuclear Medicine Imaging. *Atoms* 2013; 1: 2–12.
- 188 Kao Y, Steinberg JD, Tay Y, Lim GKY, Yan J, Townsend DW, Takano A, Burgmans MC, Irani FG, Teo TKB, Yeow T, Gogna A, Lo RHG, Tay K, Tan B, Chow PKH, Satchithanatham S, Tan AEH, Ng DCE, Goh ASW. Post-radioembolization yttrium-90 PET/CT -

- part 1: diagnostic reporting. T1 - Post-radioembolization yttrium-90 PET/part 1: diagnostic reporting. EJNMMI Research 2013; 3: 56.
- 189 Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Chinol M, Baio S, Severi S, Paganelli G. Yttrium-labelled peptides for therapy of NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 93-102.
- 190 Speer T. Crossfire Effect. In: Brady L, Yaeger T (Hrsg.). *Encyclopedia of Radiation Oncology* 146-146. Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- 191 Maligne Lymphome. In: Schicha H, Schober O (Hrsg.). *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung* 343. 6 Schattauer Verlag, Stuttgart, 2007.
- 192 Cybulla M, Weiner S, Otte A. End-stage renal disease after treatment with 90Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1552-1554.
- 193 Bushnell D, Menda Y, O'Dorisio T, Madsen M, Miller S, Carlisle T, Squires S, Kahn D, Walkner W, Connolly M, O'Dorisio S, Karwal M, Ponto J, Bouterfa H. Effects of intravenous amino acid administration with Y-90 DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotide (SMT487OctreoTher) treatment. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2004; 19: 35–41.
- 194 Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, Tosi G, Paganelli G. Dosimetry in Peptide Radionuclide Receptor Therapy: A Review. *J Nucl Med* 2006; 47: 1467–1475.
- 195 Ilan E, Sandström M, Wassberg C, Sundin A, Garske–Román U, Eriksson B, Granberg D, Lubberink M. Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Journal of Nuclear Medicine* 2015; 56: 177–182.
- 196 Brans B, Mottaghy FM, Kessels A. (90)Y/(177)Lu-DOTATATE therapy: survival of the fittest? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2011; 38: 1785–1787.
- 197 van Essen M, Krenning EP, Kam, Boen L. R., Jong M de, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382–393.
- 198 Kwekkeboom DJ, de Herder, Wouter W, Kam BL, van Eijck, Casper H, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken, Maarten O, Krenning EP. Treatment with the radio-labeled somatostatin analog [¹⁷⁷ Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26: 2124–2130.

- 199 Fani M, Maecke HR, Okarvi SM. Radiolabeled peptides: valuable tools for the detection and treatment of cancer. *Theranostics* 2012; 2: 481–501.
- 200 Garske U, Sandstrom M, Johansson S, Granberg D, Lundqvist H, Lubberink M, Sundin A, Eriksson B. Lessons on Tumour Response: Imaging during Therapy with (177)Lu-DOTA-octreotate. A Case Report on a Patient with a Large Volume of Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma. *Theranostics* 2012; 2: 459–471.
- 201 Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 109–122.
- 202 Grimm J, LaCouture T, Croce R, Yeo I, Zhu Y, Xue J. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2011; 12: 3368.
- 203 Jong M de, Krenning E. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2002; 43: 617–620.
- 204 Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M, Baio SM, Sansovini M, Paganelli G. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: the role of associated risk factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1847–1856.
- 205 Sandström M. Dosimetry of Radionuclide Therapy with 177Lu-octreotate. Dissertation, Uppsala 2011.
- 206 Beauregard J, Hofman MS, Pereira JM, Eu P, Hicks RJ. Quantitative (177)Lu SPECT (QSPECT) imaging using a commercially available SPECT/CT system. *Cancer Imaging* 2011; 11: 56–66.
- 207 Nijs R de, Lagerburg V, Klausen TL, Holm S. Improving quantitative dosimetry in (177)Lu-DOTATATE SPECT by energy window-based scatter corrections. *Nuclear medicine communications* 2014; 35: 522–533.
- 208 Ogawa K, Harata Y, Ichihara T, Kubo A, Hashimoto S. A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. *IEEE transactions on medical imaging* 1991; 10: 408–412.

- 209 Ichihara T, Ogawa K, Motomura N, Kubo A, Hashimoto S. Compton scatter compensation using the triple-energy window method for single- and dual-isotope SPECT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 1993; 34: 2216–2221.
- 210 Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF, Robertson JS, Howell RW, Wessels BW, Fisher DR, Weber DA, Brill AB. MIRD Pamphlet No. 16: Techniques for Quantitative Radiopharmaceutical Biodistribution Data Acquisition and Analysis for Use in Human Radiation Dose Estimates. *Journal of Nuclear Medicine* 1999; 40: 37S-61S.
- 211 Lassmann M, Chiesa C, Flux G, Bardiès M. EANM Dosimetry Committee guidance document: good practice of clinical dosimetry reporting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 192-200.
- 212 Jäkel O, Karger C. Physikalische Grundlagen. Der radioaktive Zerfall. In: Reiser M, Kuhn FP, Debus J (Hrsg.). *Radiologie* 7–8. 2 Thieme.
- 213 Thiel H. Die Anwendung von Beta-Strahlern bei nichttumorösen Prozessen des vorderen Augenabschnittes. In: Jaeger W (Hrsg.). *Ionisierende Strahlen in der Augenheilkunde* 283-288. J.F. Bergmann-Verlag, 1979.
- 214 Hübner C. Radioaktive Spürhunde. *Chemie in unserer Zeit* 2004; 38: 286–288.
- 215 Oelsner C, Schubert H. Radiometrie. In: *Geophysik* 725-747. Springer Berlin Heidelberg, 1997.
- 216 Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2011; 105: 1173–1175.
- 217 Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, Jahn M, Jennewein M, Rosch F. Processing of generator-produced ^{68}Ga for medical application. *J Nucl Med* 2007; 48: 1741–1748.
- 218 Wehrmann C, Senftleben S, Zachert C, Muller D, Baum RP. Results of individual patient dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu DOTA-TATE and ^{177}Lu DOTA-NOC. *Cancer Biother Radiopharm* 2007; 22: 406–416.
- 219 Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, Schmidt MA, Bugaj JL, Jong M de, Krenning EP. ^{177}Lu -DOTAOTyr3octreotate: comparison with ^{111}In -DTPAooctreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1319–1325.

- 220 King M, Farncombe T. An overview of attenuation and scatter correction of planar and SPECT data for dosimetry studies. *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18: 181–190.
- 221 Chalkia MT, Stefanoyiannis AP, Chatziioannou SN, Round WH, Efstathopoulos EP, Nikiforidis GC. Patient-specific dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy: a clinical review. *Australas Phys Eng Sci Med* 2014.
- 222 Bolch WE, Eckerman KF, Sgouros G, Thomas SR. MIRD pamphlet No. 21: a generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry--standardization of nomenclature. *J Nucl Med* 2009; 50: 477–484.
- 223 Lucas S, Feron O, Gallez B, Masereel B, Michiels C, Vander Borgh T. Monte Carlo Calculation of Radioimmunotherapy with (90)Y-, (177)Lu-, (131)I-, (124)I-, and (188)Re-Nanoobjects: Choice of the Best Radionuclide for Solid Tumour Treatment by Using TCP and NTCP Concepts. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* 2014; 2015: 284360.
- 224 Effective half-life calculations from biological and physical half-lives. In: Wells P (Hrsg.). *Practical Mathematics in Nuclear Medicine Technology* 98. 2 Society of Nuclear Medicine, Reston, 2010.
- 225 Bahrami-Samani A, Anvari A, Jalilian AR, Shirvani-Arani S, Yousefnia H, Aghamiri MR, Ghannadi-Maragheh M. Production, Quality Control and Pharmacokinetic Studies of (177)Lu-EDTMP for Human Bone Pain Palliation Therapy Trials. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR* 2011; 11: 137–144.
- 226 Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2005; 46: 1023–1027.
- 227 Dewaraja YK, Wilderman SJ, Koral KF, Kaminski MS, Avram AM. Use of Integrated SPECT/CT Imaging for Tumor Dosimetry in I-131 Radioimmunotherapy: A Pilot Patient Study. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2009; 24: 417–426.
- 228 Ferrari M, Marco P de, Origgi D, Pedroli G. SPECT/CT radiation dosimetry. *Clin Transl Imaging* 2014; 2: 557-569.
- 229 World Health Organization. BMI classification. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html, Zugriff: 02.11.2015.

- 230 Guerriero F, Ferrari ME, Botta F, Fioroni F, Grassi E, Versari A, Sarnelli A, Pacilio M, Amato E, Strigari L, Bodei L, Paganelli G, Iori M, Pedroli G, Cremonesi M. Kidney dosimetry in (1)(7)(7)Lu and (9)(0)Y peptide receptor radionuclide therapy: influence of image timing, time-activity integration method, and risk factors. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 935351.
- 231 Konijnenberg MW. Is the renal dosimetry for ⁹⁰Y-DOTA0,Tyr3octreotide accurate enough to predict thresholds for individual patients? *Cancer Biother Radiopharm* 2003; 18: 619–625.
- 232 Sandstrom M, Garske U, Granberg D, Sundin A, Lundqvist H. Individualized dosimetry in patients undergoing therapy with (177)Lu-DOTA-D-Phe (1)-Tyr (3)-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 212–225.
- 233 He B, Wahl RL, Sgouros G, Du Y, Jacene H, Kasecamp WR, Flinn I, Hammes RJ, Bianco J, Kahl B, Frey EC. Comparison of organ residence time estimation methods for radioimmunotherapy dosimetry and treatment planning—patient studies. *Medical Physics* 2009; 36: 1595–1601.
- 234 Garkavij M, Nickel M, Sjögreen-Gleisner K, Ljungberg M, Ohlsson T, Wingårdh K, Strand S, Tennvall J. ¹⁷⁷Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer* 2010; 116: 1084–1092.
- 235 Baechler S, Hobbs RF, Boubaker A, Buchegger F, He B, Frey EC, Sgouros G. Three-dimensional radiobiological dosimetry of kidneys for treatment planning in peptide receptor radionuclide therapy. *Med Phys* 2012; 39: 6118–6128.
- 236 Delker A, Ilhan H, Zach C, Brosch J, Gildehaus FJ, Lehner S, Bartenstein P, Boning G. The Influence of Early Measurements Onto the Estimated Kidney Dose in (177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)Octreotate Peptide Receptor Radiotherapy of Neuroendocrine Tumors. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging* 2015; 17: 726–734.
- 237 Gupta SK, Singla S, Thakral P, Bal CS. Dosimetric analyses of kidneys, liver, spleen, pituitary gland, and neuroendocrine tumors of patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Clin Nucl Med* 2013; 38: 188–194.
- 238 Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJM., Kooij PPM, van Gameren ALH, Bakker WH, Kwekkeboom DJ. Comparison of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate and [¹⁷⁷Lu-

- DOTA0,Tyr3]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1346-1351.
- 239 Larsson M, Bernhardt P, Svensson JB, Wangberg B, Ahlman H, Forssell-Aronsson E. Estimation of absorbed dose to the kidneys in patients after treatment with ¹⁷⁷Lu-octreotate: comparison between methods based on planar scintigraphy. *EJNMMI Res* 2012; 2: 49.
- 240 Hindorf C, Chittenden S, Causer L, Lewington VJ, Macke HR, Flux GD. Dosimetry for (90)Y-DOTATOC therapies in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer Biother Radiopharm* 2007; 22: 130–135.
- 241 Baechler S, Hobbs RF, Prideaux AR, Wahl RL, Sgouros G. Extension of the biological effective dose to the MIRD schema and possible implications in radionuclide therapy dosimetry. *Medical Physics* 2008; 35: 1123–1134.
- 242 Sandstrom M, Garske-Roman U, Granberg D, Johansson S, Widstrom C, Eriksson B, Sundin A, Lundqvist H, Lubberink M. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate treatment. *J Nucl Med* 2013; 54: 33–41.
- 243 Schuchardt C, Kulkarni H, Zachert C, Baum RP. Dosimetry in Targeted Radionuclide Therapy: The Bad Berka Dose Protocol—Practical Experience. *J Postgrad Med Edu Res* 2013; 47: 65–73.
- 244 Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, Jong M de, Barone R, Walrand S, Kooij, Peter P. M., Bakker WH, Lasher J, Krenning EP. Long-Term Follow-Up of Renal Function After Peptide Receptor Radiation Therapy with ⁹⁰Y-DOTA0,Tyr3-Octreotide and ¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3-Octreotate. *Journal of Nuclear Medicine* 2005; 46: 83S.
- 245 Cremonesi M, Ferrari M, Bodei L, et al. Dosimetry in patients undergoing Lu-177 DOTA-TATE therapy with indications for ⁹⁰Y-DOTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006: 102.
- 246 Chowdhury FU, Scarsbrook AF. The role of hybrid SPECT-CT in oncology: current and emerging clinical applications. *Clinical Radiology*; 63: 241–251.

- 247 Dewaraja YK, Frey EC, Sgouros G, Brill AB, Roberson P, Zanzonico PB, Ljungberg M. MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2012; 53: 1310–1325.
- 248 McStay, Mary K G, Maudgil D, Williams M, Tibballs JM, Watkinson AF, Caplin ME, Buscombe JR. Large-volume liver metastases from neuroendocrine tumors: hepatic intraarterial ^{90}Y -DOTA-lanreotide as effective palliative therapy. *Radiology* 2005; 237: 718–726.
- 249 Forrer F, Waldherr C, Maecke HR, Mueller-Brand J. Targeted radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors. *Anticancer Res* 2006; 26: 703–707.
- 250 Forster GJ, Engelbach MJ, Brockmann JJ, Reber HJ, Buchholz HG, Macke HR, Rosch FR, Herzog HR, Bartenstein PR. Preliminary data on biodistribution and dosimetry for therapy planning of somatostatin receptor positive tumours: comparison of (^{86}Y) -DOTATOC and (^{111}In) -DTPA-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1743–1750.
- 251 van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, de Herder, Wouter W, van Aken, Maarten O, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1219–1227.
- 252 Hermes Medical Solutions. Hermes Hybrid Dosimetry™ Module. <http://www.hermes-medical.com/products/hybrid-modules/hybrid-dosimetry.html>, Zugriff: 04.01.2016.
- 253 Garske U, Sandstrom M, Johansson S, Sundin A, Granberg D, Eriksson B, Lundqvist H. Minor changes in effective half-life during fractionated ^{177}Lu -octreotate therapy. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2012; 51: 86–96.
- 254 Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, Caracciolo M, Macke HR, Chinol M, Paganelli G. Receptor-mediated radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 207–216.
- 255 Williams MV, Denekamp J, Fowler JF. A review of alpha/beta ratios for experimental tumors: implications for clinical studies of altered fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 87–96.

- 256 Dale R, Carabe-Fernandez A. The radiobiology of conventional radiotherapy and its application to radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2005; 20: 47–51.
- 257 Reubi JC, Kvolis L, Krenning E, Lamberts SW. Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue. *Metabolism* 1990; 39: 78–81.
- 258 Naswa N, Sharma P, Kumar R, Malhotra A, Bal C. Usual and unusual neuroendocrine tumor metastases on (68)Ga-DOTANOC PET/CT: a pictorial review. *Clin Nucl Med* 2013; 38: e239-45.
- 259 Ezziddin S, Logvinski T, Yong-Hing C, Ahmadzadehfar H, Fischer H, Palmedo H, Bucerius J, Reinhardt MJ, Biersack H. Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2006; 47: 223–233.
- 260 Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, Bartolomei M, Lombardo D, Ferrari ME, Sansovini M, Chinol M, Paganelli G. Peptide receptor radionuclide therapy with (1)(7)(7)Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 2125–2135.
- 261 Danthala M, Kallur KG, Prashant GR, Rajkumar K, Raghavendra Rao M. 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours: 5 years' experience from a tertiary cancer care centre in India. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 1319-1326.
- 262 Deftos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 1991; 12: 181–187.
- 263 Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, de Herder, W W, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2622–2628.
- 264 Kashyap R, Hofman MS, Michael M, Kong G, Akhurst T, Eu P, Zannino D, Hicks RJ. Favourable outcomes of (177)Lu-octreotate peptide receptor chemoradionuclide therapy in patients with FDG-avid neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 176–185.
- 265 Kong G, Thompson M, Collins M, Herschtal A, Hofman MS, Johnston V, Eu P, Michael M, Hicks RJ. Assessment of predictors of response and long-term survival of patients with

- neuroendocrine tumour treated with peptide receptor chemoradionuclide therapy (PRCRT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 1831–1844.
- 266 Feldman JM, O'Dorisio TM. Role of neuropeptides and serotonin in the diagnosis of carcinoid tumors. *Am J Med* 1986; 81: 41–48.
- 267 Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E. Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 2: S69-72.
- 268 Festen HP, Thijs JC, Lamers CB, Jansen JM, Pals G, Frants RR, Defize J, Meuwissen SG. Effect of oral omeprazole on serum gastrin and serum pepsinogen I levels. *Gastroenterology* 1984; 87: 1030–1034.
- 269 Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder, Wouter W, Feelders RA, van Eijck, Casper H, Esser J, Kam BL, Krenning EP. Radiolabeled somatostatin analog 177Lu-DOTA0,Tyr3octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754–2762.
- 270 Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen, Jaap J M, van Eijck, Casper H J, Valkema R, Jong M de, de Herder, Wouter W, Krenning EP. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: R53-73.
- 271 Sabet A, Ezziddin K, Pape U, Ahmadzadehfar H, Mayer K, Poppel T, Guhlke S, Biersack H, Ezziddin S. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med* 2013; 54: 1857–1861.
- 272 Konijnenberg MW, Bijster M, Krenning EP, Jong M de. A stylized computational model of the rat for organ dosimetry in support of preclinical evaluations of peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y, (111)In, or (177)Lu. *J Nucl Med* 2004; 45: 1260–1269.
- 273 Svensson J, Molne J, Forssell-Aronsson E, Konijnenberg M, Bernhardt P. Nephrotoxicity profiles and threshold dose values for 177Lu-DOTATATE in nude mice. *Nucl Med Biol* 2012; 39: 756–762.
- 274 Gupta SK, Singla S, Bal C. Renal and hematological toxicity in patients of neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE. *Cancer Biother Radiopharm* 2012; 27: 593–599.

- 275 Rolleman E, Valkema R, Jong M de, Kooij P, Krenning E. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine. *Eur J Nucl Med* 2003; 30: 9-15.
- 276 Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, Camps J de, Schran H, Chen T, Smith MC, Bouterfa H, Valkema R, Krenning E, Kvols L, Pauwels S. 86Y-DOTA0-d-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)—a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 510-518.
- 277 Hammond PJ, Wade AF, Gwilliam ME, Am Peters, Myers MJ, Gilbey SG, Bloom, SR, Calam J. Amino acid infusion blocks renal tubular uptake of an indium-labelled somatostatin analogue. *Br J Cancer* 1993; 67: 1437–1439.
- 278 Verhave JC, Fesler P, Ribstein J, Du Cailar G, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 233–241.
- 279 Meijer S, Sleijfer DT, Mulder NH, Sluiter WJ, Marrink J, Koops HS, Brouwers TM, Oldhoff J, van der Hem, G K, Mandema E. Some effects of combination chemotherapy with cis-platinum on renal function in patients with nonseminomatous testicular carcinoma. *Cancer* 1983; 51: 2035–2040.
- 280 Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treatment Reviews* 1995; 21: 33–64.
- 281 Schein PS, O'Connell MJ, Blom J, Hubbard S, Magrath IT, Bergevin P, Wiernik PH, Ziegler JL, DeVita VT. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). *Cancer* 1974; 34: 993–1000.
- 282 Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and Prognostic Factor Analysis of 146 Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Mid-Gut. *Neuroendocrinology* 2009; 89: 471–476.
- 283 Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery* 2007; 142: 10–19.
- 284 Pape U, Berndt U, Muller-Nordhorn J, Bohmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer* 2008; 15: 1083–1097.

- 285 Begum N, Maasberg S, Plockinger U, Anlauf M, Rinke A, Popperl G, Lehnert H, Izbicki JR, Krausch M, Vashist YK, Raffel A, Burk CG, Hoffmann J, Goretzki P, Pape UF. Neuroendocrine tumours of the GI tract--data from the German NET Registry. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2014; 139: 276–283.
- 286 Ezziddin S, Attassi M, Yong-Hing CJ, Ahmadzadehfar H, Willinek W, Grunwald F, Guhlke S, Biersack H, Sabet A. Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2014; 55: 183–190.
- 287 Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008; 14: 7798–7803.
- 288 Hochwald SN, Zee S, Conlon KC, Colleoni R, Louie O, Brennan MF, Klimstra DS. Prognostic factors in pancreatic endocrine neoplasms: an analysis of 136 cases with a proposal for low-grade and intermediate-grade groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002; 20: 2633–2642.
- 289 Jorda M, Ghorab Z, Fernandez G, Nassiri M, Hanly A, Nadji M. Low nuclear proliferative activity is associated with nonmetastatic islet cell tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2003; 127: 196–199.
- 290 Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, Gratz K, Dunkelmann S, Krause B, Schümichen C, Bengel F, Knapp W, Bartenstein P, Biersack H, Plöckinger U, Schwartz-Fuchs S, Baum RP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors in Germany: First Results of a Multi-institutional Cancer Registry. In: Baum RP, Rösch F (Hrsg.). *Theranostics, Gallium-68, and Other Radionuclides* 457–465. Springer Berlin Heidelberg, 2013.
- 291 Pelosi G, Bresaola E, Bogina G, Pasini F, Rodella S, Castelli P, Iacono C, Serio G, Zamboni G. Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables. *Hum Pathol* 1996; 27: 1124–1134.

- 292 La Rosa S, Sessa F, Capella C, Riva C, Leone BE, Klersy C, Rindi G, Solcia E. Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch* 1996; 429: 323–333.
- 293 Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813–829.
- 294 Schuchardt C, Kulkarni HR, Prasad V, Zachert C, Muller D, Baum RP. The Bad Berka dose protocol: comparative results of dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy using (177)Lu-DOTATATE, (177)Lu-DOTANOC, and (177)Lu-DOTATOC. *Recent Results Cancer Res* 2013; 194: 519–536.
- 295 Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, Bernard BF, Konijnenberg M, Bakker WH, Teunissen, Jaap J M, Jong M de, van Lom K, de Herder, Wouter W, Kwekkeboom DJ. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTA(0),Tyr(3)octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1138–1146.
- 296 Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23: vii124.
- 297 Srirajaskanthan R, Toumpanakis C, Meyer T, Caplin ME. Review article: future therapies for management of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1143–1154.
- 298 Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, Lepensky C, Kwekkeboom DJ, Baum RP, Krenning EP, Modlin IM. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2015; 42: 5–19.

Anhang

I Tabellarische Darstellung der Ergebnisse

Tabelle A1 – Detaillierte Ergebnisse zu den Organ- und Tumordosen von 49 ausgewerteten Therapiezyklen mit ^{177}Lu -DOTATATE

Patient-Nr.	Zyklus	Absorbierte Organdosis [mGy/MBq]			Tumordosis [mGy/MBq] - Läsion(en)				
		Niere	Leber	Milz	1	2	3	4	5
1	Jul 13	0,49	0,46	1,40	4,12 ^L				
	Okt 13	0,43	0,35	1,08	3,72 ^L				
2	Aug 11	0,66	0,47	0,94	1,87 ^L				
3	Feb 12								
	Jun 12								
	Sep 12								
	Jan 13								
	Sep 13	0,52	0,39	2,11	2,43 ^L				
4	Mär 12								
	Aug 12	0,48	0,62	2,11	2,18 ^L	6,35 ^L	3,10 ^L	2,17 ^L	2,15 ^L
	Jan 13	0,35	0,66	1,42	2,06 ^L	1,85 ^L	4,77	3,90 ^L	2,04 ^L
5	Aug 11	1,05	0,61	3,36	11,90 ^N				
	Jan 12	0,39	0,21	1,66	1,13 ^N	1,17 ^L			
	Dez 12	0,69	0,31	2,61	2,83 ^N				
	Feb 13	0,79	0,40	1,65	5,77 ^N				
6	Apr 12								
	Jul 12	0,34	0,51	2,27	2,99 ^L	7,58 ^O	5,81 ^O	5,83 ^O	
7	Okt 13	0,69	0,72	1,30	5,20 ^L				
8	Jul 12	0,40	0,61	1,12	0,92 ^L	1,43 ^L	1,05 ^L		
	Dez 12	0,56	0,51	0,73	5,56 ^L				
	Jun/Jul 2013	1,01	0,76	2,09					

9	Mai 13	0,85	0,60	1,66	6,59 ^O				
10	Apr 13	0,69	0,57	6,07	29,30 ^L				
	Aug 13	0,59	0,74	1,37	29,00 ^L				
11	Okt 11	1,21	0,62	2,27					
	Mrz 12	0,53	0,08	0,79					
12	Jun 12	0,21	0,55	1,39	0,90 ^O				
	Okt 12	0,83	0,49	1,66					
13	Nov 12	0,94	0,62	1,63	3,56 ^O	3,32			
	Mrz 13	0,88	0,67	0,89	4,50 ^O	2,75			
	Jun 13	0,66	0,68	1,15	4,74 ^O	1,58			
	Sep 13	0,60	0,59	1,62	3,11 ^O	0,60			
14	Dez 12	0,47	0,37	1,61	3,02 ^L				
	Jun/Jul 2013	0,41	0,34	1,60	1,72 ^L				
15	Mrz 12	0,31	0,66	1,94	6,36 ^L	4,32 ^O	0,45 ^O	2,74 ^O	
16	Aug 11	0,72	0,38	1,85					
	Dez 11								
	Jan/Feb 2013	0,88	0,41	1,30					
17	Okt 11								
	Sep/Okt 2012	0,60	0,39	1,50					
	Feb 13	0,50	0,50	0,90					
18	Feb 12	1,43	0,88	3,08	5,36 ^N				
	Jul 12	0,73	0,56	1,89	3,15 ^N				
	Nov 12	0,68	0,39	1,29	1,76 ^N				
19	Mrz 13	1,56	2,12	3,25	1,59 ^L				
	Mai 13	1,13	1,41	7,68	8,26 ^L				
	Sep 13	1,10	1,36	2,67	12,20 ^L				
20	Nov 12	0,37	0,57	1,15	2,33 ^O	3,72 ^L	0,77 ^O		
	Mrz 13	0,95	0,58	2,56	1,25 ^O	1,61 ^L	0,24 ^O		

21	Aug 11	0,89	0,79	1,98	7,13 ^N				
22	Sep 12	0,74	0,37	1,66	1,56 ^N	1,21 ^N	1,64 ^N		
23	Nov 12								
24	Okt 13								
25	Dez 11	0,43	0,81	2,07	3,99 ^L	3,75 ^L			
	Mai 12	0,85	0,71	1,75	2,88 ^L	1,11 ^L			
	Aug/Sep 2012	0,54	0,36	1,67					
26	Jul 13								
27	Jul 13	0,59	1,21	2,26	4,84 ^L	4,43 ^L			
28	Jan/Feb 2012								
	Mai 12	0,54	0,43		7,88 ^L				
	Aug/Sep 2012								
	Jan/Feb 2013								
29	Sep 13	0,68	0,31	1,68					
30	Dez 12								

Tabelle A1 – Organ- und Tumordosen von 49 Therapiezyklen mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Es flossen Therapiezyklen zwischen August 2011 und September 2013 in die Auswertung ein. Die hochgestellten Buchstaben rechts oberhalb der absorbierten Tumordosis geben die Lokalisation der Metastasen an (L = Leber; N = Lymphknoten; O = Knochen).

Tabelle A2 – Niereninsuffizienzstadien in prä- und posttherapeutischen Vergleich

PRÄTHERAPEUTISCH				POSTTHERAPEUTISCH		
Patienten-Nr.	Kreatinin [mg/dl]	Geschätzte GFR [ml/min]	Niereninsuffizienz Stadien 1-5	Kreatinin [mg/dl]	Geschätzte GFR [ml/min]	Niereninsuffizienz Stadien 1-5
1	1,01	57,19	3	1,36	40,81	3
2	2,33	22,88	4	2,79	18,55	4
3	1,03	57,6	3	0,95	62,9	2

4	6,31	9,14	5	6,04	9,6	5
5	1,44	50,56	3	1,26	59,1	3
6	1,63	44,71	3	1,28	59	3
7	0,57	159,25	1	0,86	98,5	1
8	0,64	97,63	1	0,80	75,2	2
9	0,87	66,84	2	1,06	53,5	3
10	0,72	87,19	2	0,89	68	2
11	0,72	113,95	1	0,81	99,9	1
12	0,96	86,16	2	0,98	83,7	2
13	1,19	50,35	3	1,31	44,5	3
14	0,70	87,56	2	1,04	54,7	3
15	1,09	73,81	2			
16	1,23	46,16	3	0,77	79,4	2
17	1,19	62,34	2	1,55	45,7	3
18	0,95	87,14	2	0,86	96,9	1
19	0,69	130,06	1	0,62	147,8	1
20	0,96	59,4	3	0,92	62,7	2
21	0,85	94,64	1			
22	1,21	62,11	2	1,21	61,9	2
23	1,47	38,92	3	1,00	60,8	2
24	0,99	80	2	0,90	88,9	2
25	1,14	50,4	3	1,01	58,1	3
26	0,73	89,47	2	0,65	102,9	1
27	1,44	40,55	3	0,61	109,3	1
28	0,81	99,73	1	0,83	95,9	1
29	0,64	129,18	1	1,03	75,3	2
30	0,71	123,25	1	0,79	107,8	1

Tabelle A2 – Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (nach der NKF) im prä- und posttherapeutischen Vergleich. In die Berechnungen sind Werte vor dem ersten und nach dem letzten studieninternen Therapiezyklus mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE eingegangen. Die Kreatininwerte wurden innerhalb von drei Monaten vor Beginn und nach Abschluss der Studie abgelesen, sodass eine danach aufgetretene, späte Nephrotoxizität nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

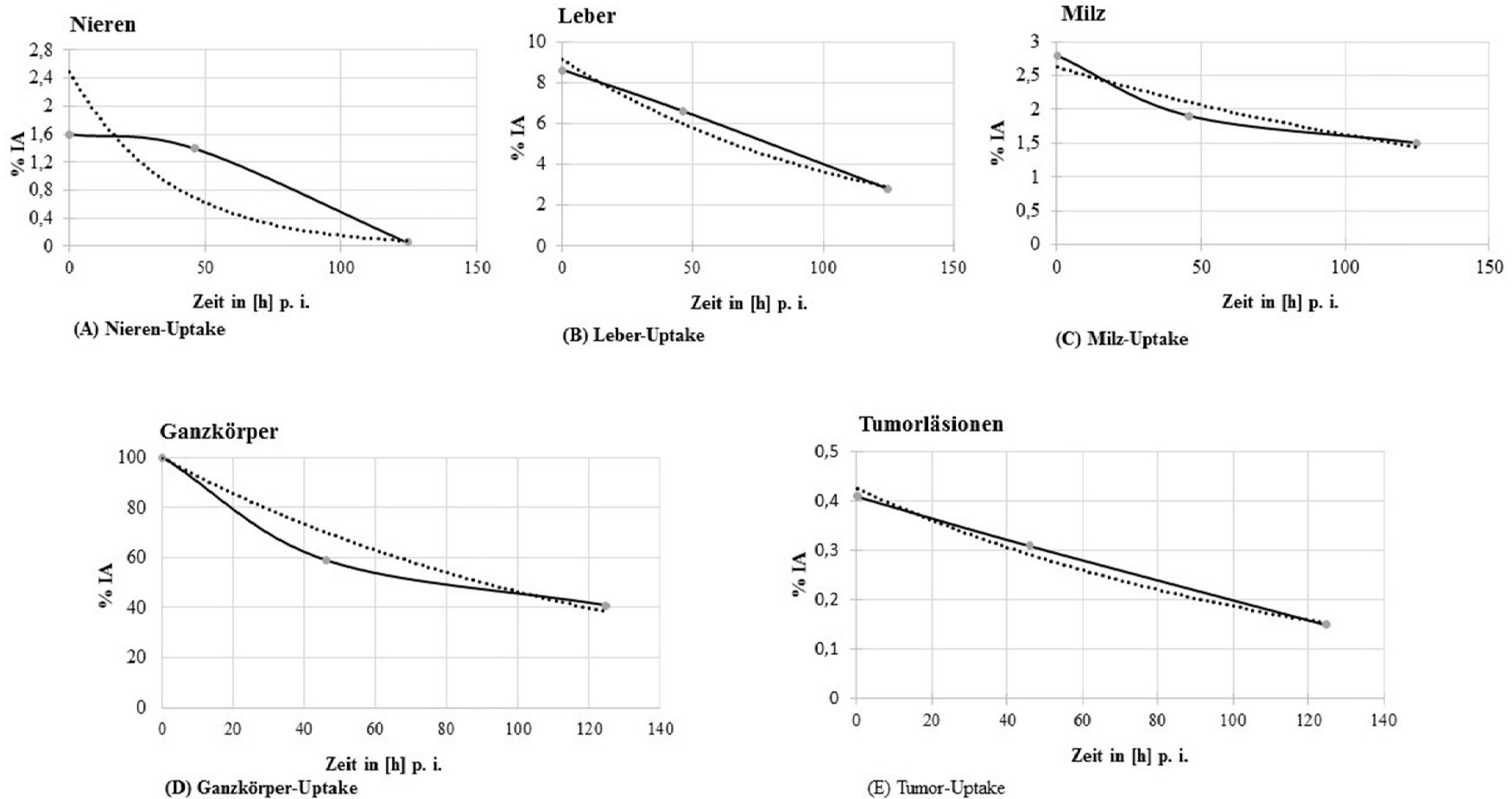
II Darstellung der Kinetik von ^{177}Lu -DOTATATE (Uptake)

Abbildung A1 (A-E) – Kinetischer Aktivitätsabfall für ^{177}Lu -DOTATATE in Abhängigkeit von der Zeit p. i. Die errechneten Werte stellen Mittelwerte dar. Für den gesamten Körper (Ganzkörper) wird der maximale Uptake mit 100 % der injizierten Aktivität gleichgesetzt, da die Counts zu diesem Zeitpunkt der gesamten applizierten Aktivität entsprechen. Für jeden der drei Messzeitpunkte sind für den Nieren-, Leber- und Milz-Uptake je 57, für den Ganzkörper-Uptake 54 und für den Tumor-Uptake je 83 Werte in die Berechnungen eingeflossen (% IA = Prozent der injizierten Aktivität). Die gestrichelte Linie entspricht der Exponentialfunktion, auf der möglichst viele Messpunkte liegen. Die durchgezogene Linie stellt die Verbindungsline durch die drei gemessenen Zeitpunkte dar. Im Falle der Nieren (A) konnte keine passende Exponentialfunktion ermittelt werden. Hier liegt nur ein Wert auf der dargestellten Funktion.

III Überlebensanalysen

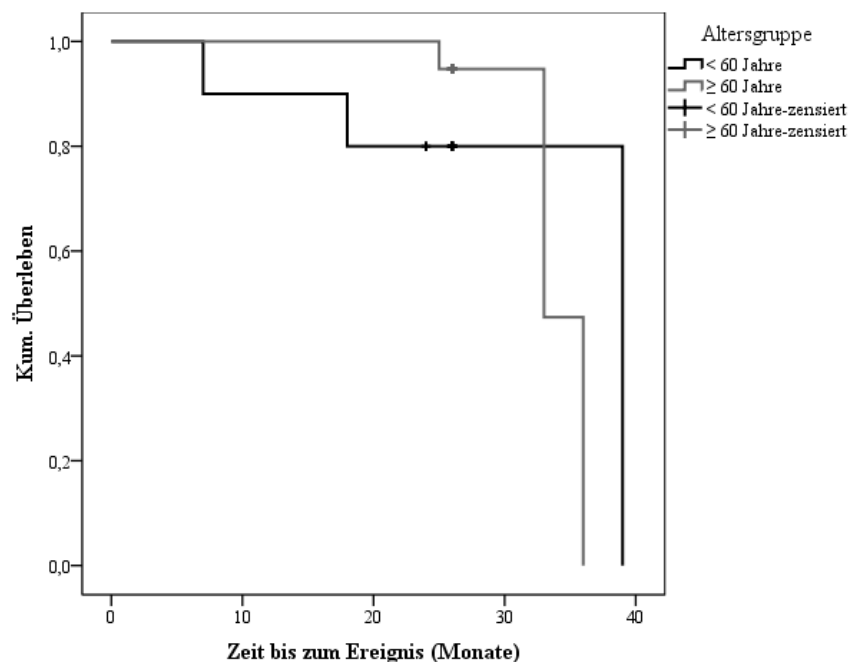


Abbildung A2 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Patientenalter (< 60 Jahre versus ≥ 60 Jahre). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen ($n = 29$). Die Kreuze im Diagramm bezeichnen die zensierten Fälle.

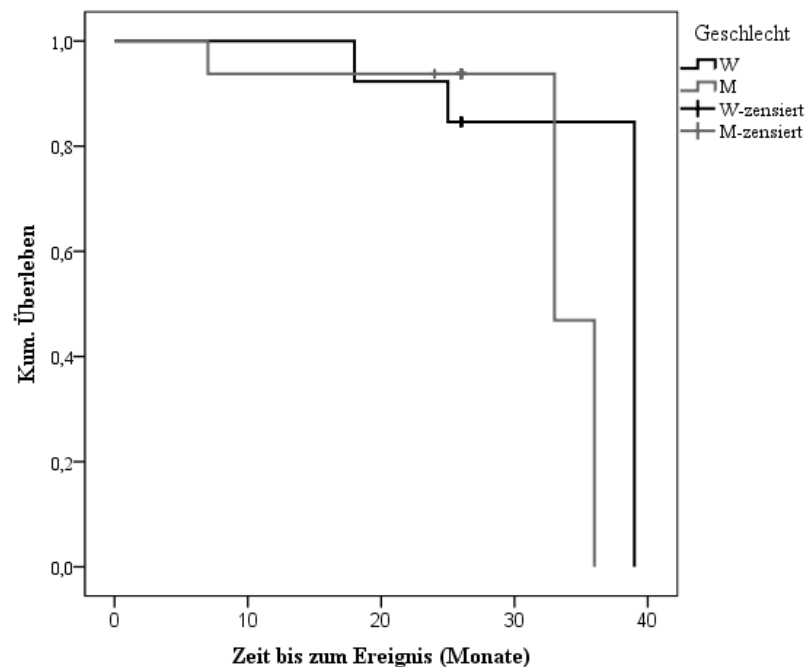


Abbildung A3 – Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Geschlecht. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern ($n = 29$) (W = Weiblich; M = Männlich). Die Kreuze im Diagramm bezeichnen die zensierten Fälle.

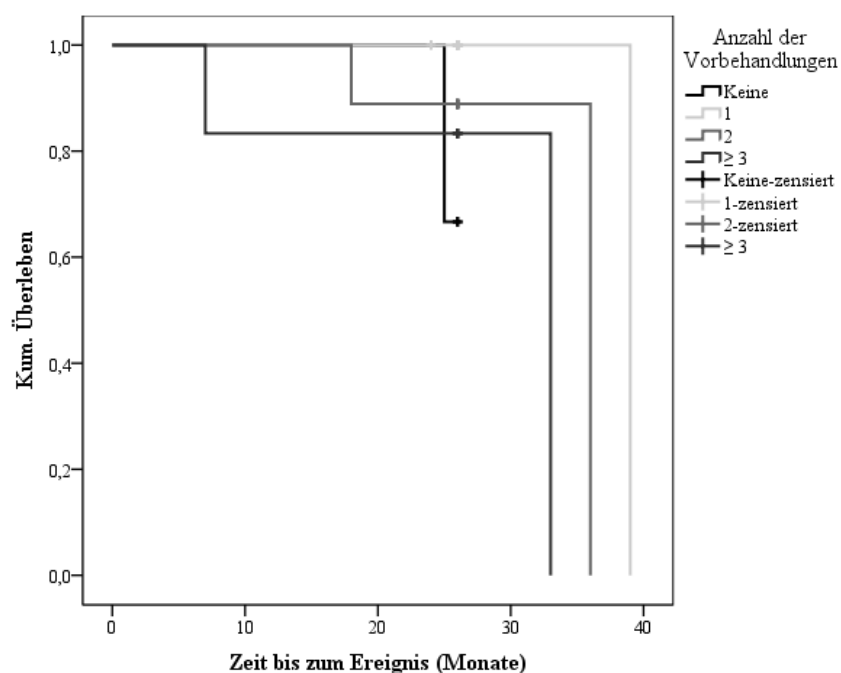


Abbildung A4 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Anzahl der Vorbehandlungen. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen (keine, 1, 2 oder ≥ 3) ($n = 29$). Die Kreuze im Diagramm bezeichnen die zensierten Fälle.

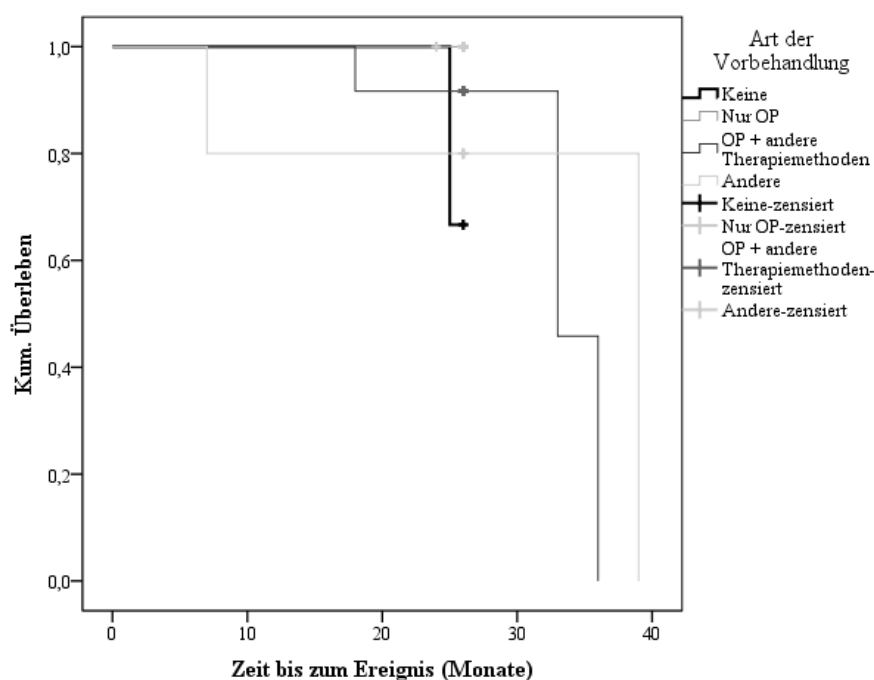


Abbildung A5 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Art der Vorbehandlungen. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den vier Gruppen (keine, nur OP, OP + andere Therapiemethoden und andere Therapiemethoden) ($n = 29$). Die Kreuze im Diagramm bezeichnen die zensierten Fälle.

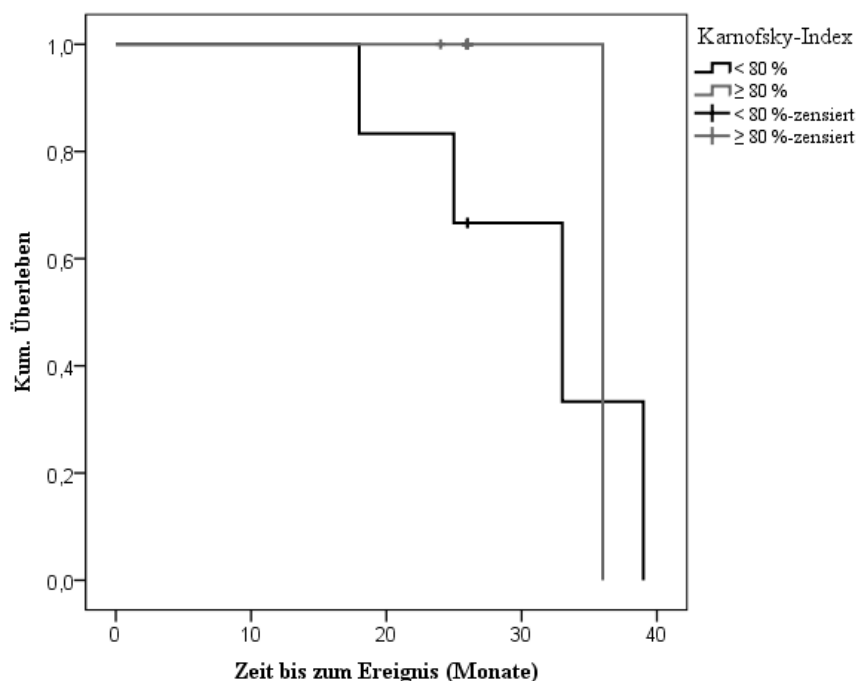


Abbildung A6 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Karnofsky-Index. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($n = 29$). Die beiden Gruppen ($<$ und $\geq 80\%$) wurden anhand des Medians gewählt, der bei 80% lag. Die Kreuze im Diagramm bezeichnen die zensierten Fälle.

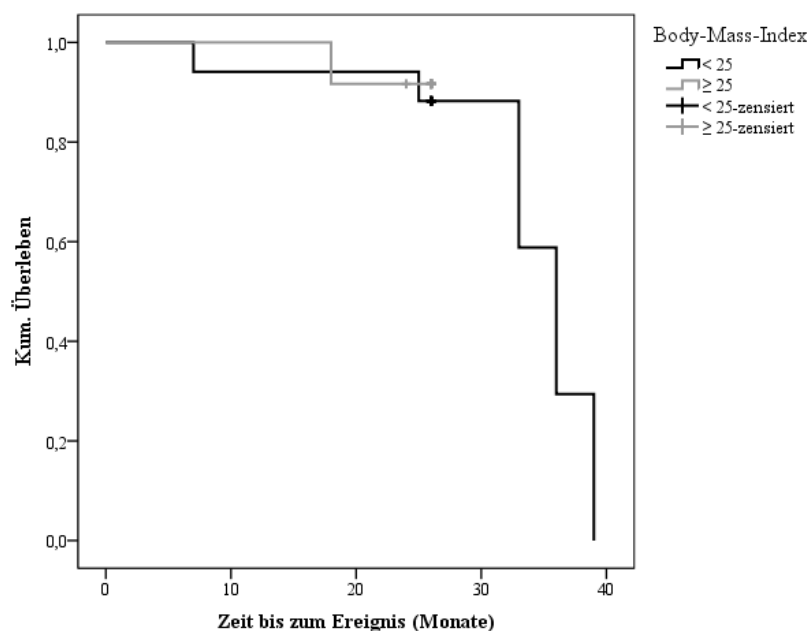


Abbildung A7 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index (BMI). Die beiden Gruppen ($\text{BMI} < 25$ oder $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) wurden anhand allgemein bekannter Konventionen gewählt²²⁹. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ($n = 30$). Die Kreuze im Diagramm bezeichnen die zensierten Fälle.

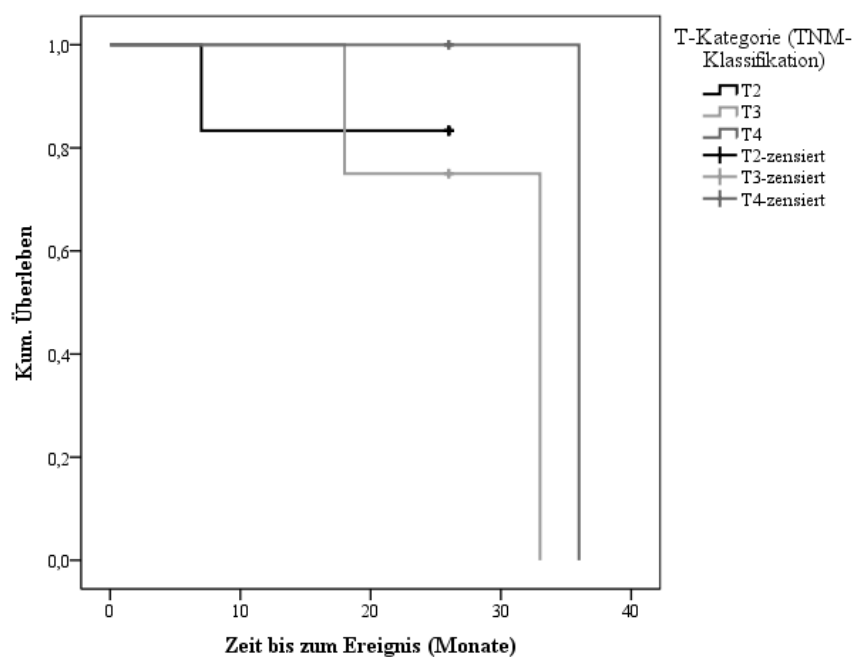


Abbildung A8 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der T-Kategorie (TNM-Klassifikation). Kein Patient wies ein T1-Stadium auf ($n = 13$). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede mit Auswirkungen auf das Überleben. Die Kreuze im Diagramm bezeichnen die zensierten Fälle.

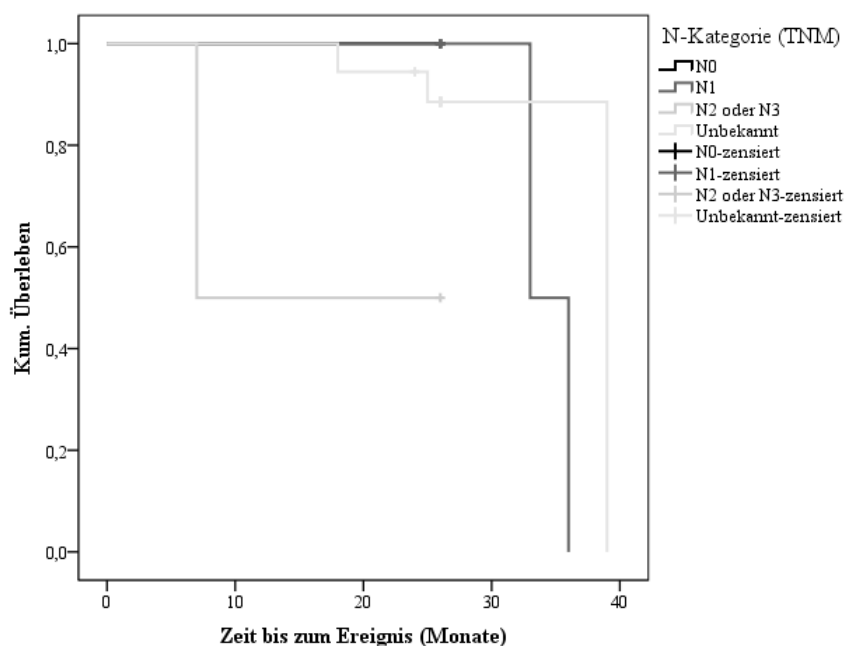


Abbildung A9 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der N-Kategorie (TNM-Klassifikation). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede mit Auswirkungen auf das Überleben ($n = 29$). Die Kreuze im Diagramm bezeichnen die zensierten Fälle.

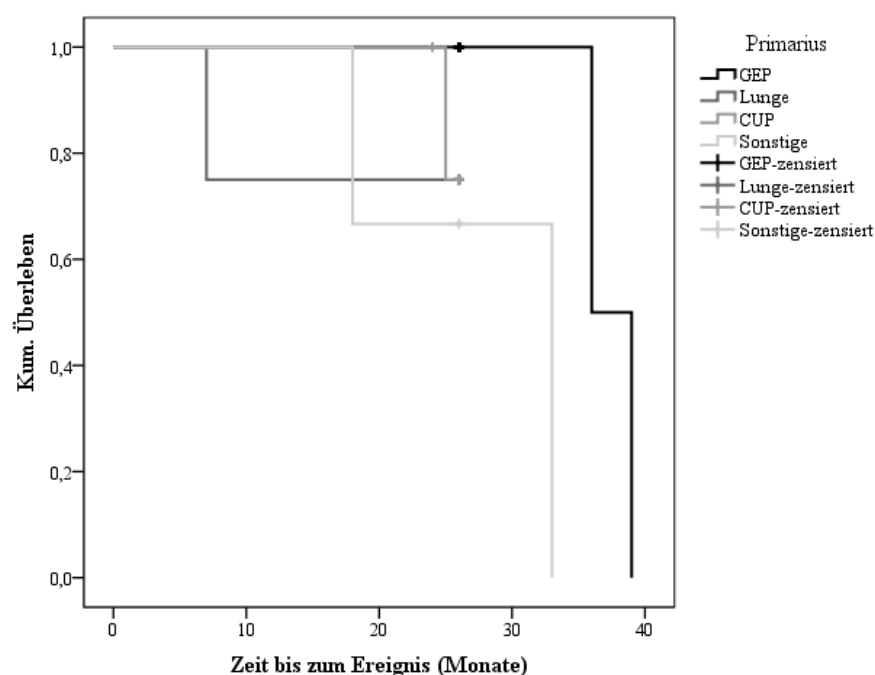


Abbildung A10 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primarius. Es schien innerhalb der Untergruppen GEP-Lunge, GEP-CUP und GEP-Sonstige signifikante Unterschiede zu bestehen. Diese Annahme wurde allerdings nach Anwendung der Bonferroni-Korrektur widerlegt. Der Gesamtvergleich ergab keine signifikanten Unterschiede ($n = 29$). Die Kreuze im Diagramm bezeichnen die zensierten Fälle.

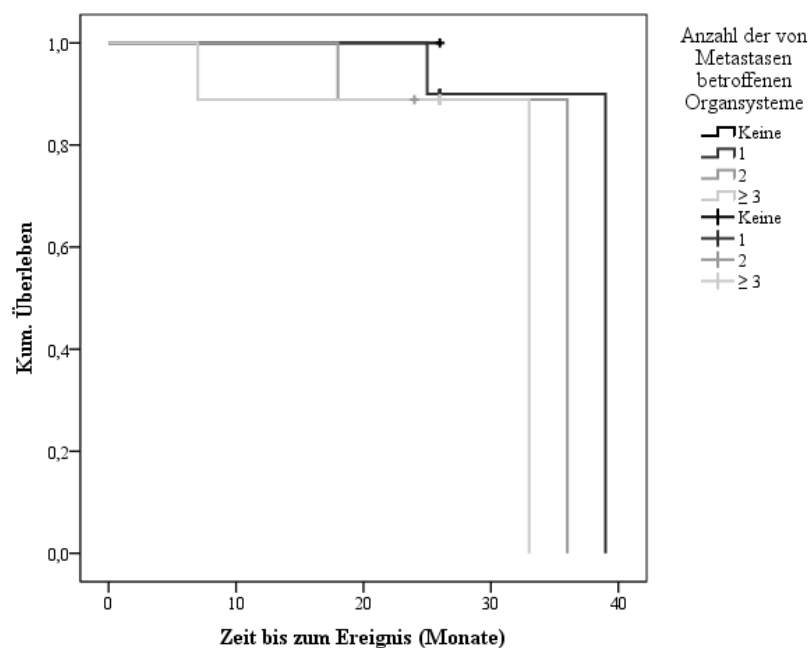


Abbildung A11 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Anzahl der von Metastasen betroffenen Organsysteme. Weder im Gesamt- noch im paarweisen Vergleich zeigten sich signifikante Unterschiede ($n = 29$). Die Kreuze im Diagramm bezeichnen die zensierten Fälle.

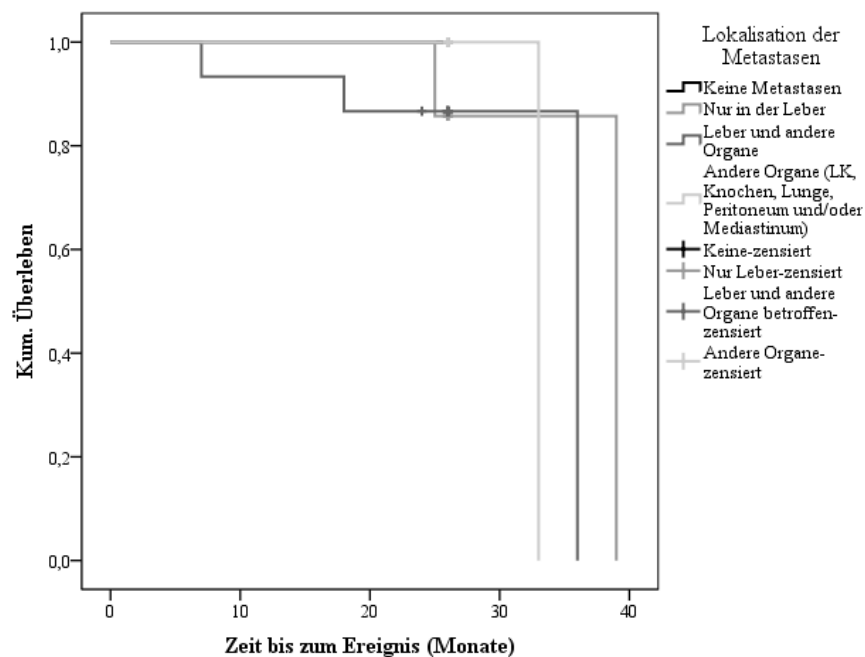


Abbildung A12 – Kaplan-Meier-Überlebensanalyse in Abhängigkeit von der Lokalisation der Metastasen. Weder im Gesamt- noch im paarweisen Vergleich zeigten sich signifikante Unterschiede ($n = 29$). Die Kreuze im Diagramm bezeichnen die zensierten Fälle (LK = Lymphknoten).

Danksagungen

Ich bedanke mich recht herzlich bei Herrn Professor Dr. med. Bernd Joachim Krause für die freundliche Überlassung und das mir entgegengebrachte Vertrauen bei der Bearbeitung des vorliegenden Themas. Auch danke ich ihm für die Möglichkeit, dass ich die vorliegende Arbeit auf einem ausländischen Kongress vorstellen durfte.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. ing. Jens Kurth, der mich während dieser Arbeit stets freundlich und hilfsbereit betreut hat und immer die Möglichkeit zur Diskussion anbot. Auch für seine Hilfestellungen bei der Bearbeitung der vorliegenden Thematik möchte ich mich bedanken.

Allen anderen Mitarbeitern der KNUK Rostock danke ich für die gute Zusammenarbeit und für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre.

Von ganzem Herzen möchte ich auch meinen Eltern danken, die mich immer unterstützt haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen. Ebenso gilt mein Dank meinem Ehemann Benjamin, der mein Leben mit Glück erfüllt.

**¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE-Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie bei Patienten
mit neuroendokrinen Neoplasien und die individualisierte, semi-automati-
sche Dosimetrie – eine retrospektive Analyse**

Thesen zur Inauguraldissertation

**zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock**

**Vorgelegt von
Anastassia Löser
(geb. Smagarynska in Temrjuk)
aus Niestetal**

Rostock, 2016

Thesen

1. Neuroendokrine Neoplasien können unterschiedlichen Primärloci entstammen und sind per se als selten anzusehen. Als häufigste Primärlokalisation kommt dem Gastrointestinaltrakt eine besondere Bedeutung zu.
2. Die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie mit ^{177}Lu -DOTATATE gilt als vielversprechende Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Neoplasien.
3. Die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie kann nur dann erfolgreich durchgeführt werden, wenn die Voraussetzung der positiven Somatostatinrezeptorexpression erfüllt ist.
4. Die patientenspezifische Dosimetrie ist nicht nur zur Erfassung der absorbierten Organ- und Tumordosen, sondern auch zur weiteren Therapieplanung im Sinne einer möglichen Dosisanpassung wünschenswert.
5. Das HERMES Hybrid Dosimetrie™ Modul ist ein verlässliches und benutzerfreundliches Software-Tool, das dazu beitragen kann, die Dosimetrie in den klinischen Alltag zu integrieren.
6. Die Integration von 3D-SPECT/CT-Aufnahmen zu allen Messzeitpunkten ist als Weiterentwicklung des HERMES Hybrid Dosimetrie™ Moduls anzustreben, da hiermit eine genauere Demarkierung unterschiedlicher Organgrenzen zu allen Messzeitpunkten möglich wäre.
7. Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Neoplasien profitieren sowohl klinisch wie auch biochemisch von der ^{177}Lu -DOTATATE-Therapie.
8. In der Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie gelten die Nieren und das Knochenmark als Risikoorgane, was sich durch eine meist milde posttherapeutische Verschlechterung der Blutwerte sowie der Nierenfunktion zeigt.
9. Die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie mit ^{177}Lu -DOTATATE wird im Allgemeinen gut toleriert, da hämato- und nephrotoxische Nebenwirkungen eher mild ausfallen.

10. Es bestehen Einflussfaktoren, die von prognostischem Wert für das Langzeitüberleben betroffener Patienten sind: Dazu zählen der Ki67-Proliferationsindex sowie das klinische Therapieansprechen.